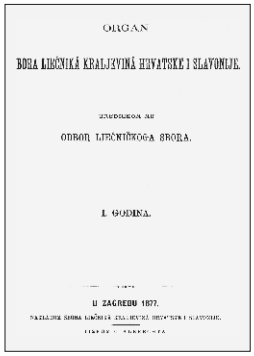
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik


ORGAN
BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIEČNIČKOGA ZBORA.
I. GODINA.
U ZAGREDU 1877.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CROSSREF

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ
Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ
Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić
Tajnica redakcije
Draženka Kontek
Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Josip Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska
Web stranica
Alen Babacanli
Naklada
1000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedviga Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich)

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – **Anko Antabak** (Zagreb) – **Branka Aukst Margetić** (Zagreb) – **Alen Babacanli** (Zagreb) – **Ivan Bojanić** (Zagreb) – **Boris Brkljačić** (Zagreb) – **Venija Cerovečki** (Zagreb) – **Mislav Čavka** (Zagreb) – **Željko Ferenčić** (Zagreb) – **Božo Krušlin** (Zagreb) – **Martin Kuhar** (Zagreb) – **Julije Meštrović** (Split) – **Mislav Planinc** (Zagreb) – **Dražen Pulanić** (Zagreb) – **Duje Rako** (Zagreb) – **Željko Reiner** (Zagreb) – **Zdenko Sonicki** (Zagreb) – **Davor Štimac** (Rijeka) – **Adriana Vince** (Zagreb) – **Miroslav Župčić** (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – **Patrick Erik Eppenberger** (Zürich, Švicarska) – **Michael Fuchsjäger** (Graz, Austrija) – **Primož Gradišek** (Ljubljana, Slovenija) – **Andrej Grajn** (Manchester, UK) – **Emir Q. Haxhija** (Graz, Austrija) – **Tomas Jovaisa** (Kaunas, Litva) – **Jamin Kashwa** (London, Engleska) – **Živko Steven Pavletić** (Bethesda, SAD) – **Semir Vranic** (Doha, Katar)

Zagreb, 2022.

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

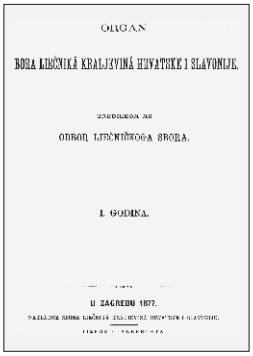
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik


ORGAN
LIJEČNIKA KRALJEVINA HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIJEČNIČKOGA ZBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Josip Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia

Web page
Alen Babacanli

Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

EDITORIAL BOARD
Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD
Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Zagreb 2022

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE | *GUIDELINES*

Maja Prutki, Marko Petrovečki, Petra Valković Zujić, Gordana Ivanac, Tade Tadić, Damir Štimac, Karolina Bolanča Čulo, Boris Brkljačić, Paula Podolski, Damir Miletić
Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke
Clinical guidelines for radiological diagnosis and monitoring of patients with breast cancer 1

Marija Milićević, Pave Markoš, Darija Vranešić Bender, Damir Aličić, Marko Banić, Neven Baršić, Ivan Bogadi, Mirjana Kalauz, Goran Poropat, Rosana Troskot Perić, Željko Krznarić
Kliničke smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom
Clinical guidelines for diagnosis, management and follow-up of patients with eosinophilic esophagitis 15

IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

Anja Benšić, Mirta Arlović, Patricia Orlić, Diana Maržić
Važnost akustičke analize u diferencijalnoj dijagnostici aduktorne spastične i mišićne tenzijske disfonije uz fiberoptičku videolaringoskopiju
Importance of acoustic analysis in the differential diagnosis of adductor spasmodic and muscle tension dysphonia beside fiberoptic video laryngoscopy 32

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Marijan Kovačić, Ivan Kovačić, Ivica Francišković, Maja Grgec Dragičević
Klinički asimptomatska intrakranijalna ozljeda nastala transorbitalnim prodorom projektilnoga stranog tijela
Clinically asymptomatic intracranial injury caused by transorbital penetration of a projectile foreign body 39

Ana Marija Valetić, Joško Mitrović, Marija Jelušić, Branimir Anić, Jadranka Morović Vergles
Epizodni angioedem s eozinofilijom (Gleichov sindrom) – dijagnostički izazov
Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) – a diagnostic challenge 44

LIJEKOVI I METODE | *DRUGS AND PROCEDURES*

Ludvig Letica, Ilija Perutina
Usporedba kratkoročnog ishoda nakon laserske hemoroidoplastike i klasične hemoroidektomije po Morgan-Milliganu
Short-term outcome comparison after laser hemorrhoidoplasty and Morgan-Milligan classic hemorrhoidectomy 47

PREGLED | *REVIEW*

Mislav Mokos, Suzana Ljubojević Hadžavdić
Kožne promjene uzrokovane nošenjem zaštitne opreme i sredstvima za dezinfekciju tijekom pandemije COVID-19
Skin changes caused by the use of personal protective equipment and disinfectants during the COVID-19 pandemic 52

Iva Pažur, Josipa Kovačić, Ognjen Ožegić
Disfunkcija ošita uzrokovana mehaničkom ventilacijom – patofiziologija i terapijske mogućnosti
Diaphragm dysfunction induced by mechanical ventilation – pathophysiology and treatment options 59

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Prof. dr. sc. Damir Gortan 66

VIJEST / *NEWS* 14, 43

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.
Sadržaj iz časopisa *Liječnički vjesnik* smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (telefon +385 1 46 93 310)
LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosu autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.
Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.
Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines;* https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.
Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik *(Editorial):* maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).
Originalni rad *(Original Research Article):* maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Stručni rad *(Professional Article):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Kratko priopćenje *(Short Communication, Brief Report):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prethodno priopćenje *(Preliminary Communication):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prikaz bolesnika (s pregledom literature) *(Case Report (with Review of the Literature)):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.
Pismo uredniku *(Letter to the Editor):* maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.
Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.
The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)
LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.
Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.
It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.
All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).
Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.
Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.
Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Uredнički odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogrješke ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija, već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju „Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogrješke ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнički odbor će nakon vlasite procjene problema materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica, tekstualni dio tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporučuje se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.

2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized.. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure…) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.
  (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prvih šest i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn. 1985;107:11-4.

Suplement časopisa:

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983;85(Suppl 2):53-60.

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12-8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457-72.

Članak na internetu

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo*** mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procjenjuje uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнички odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora. Sadržaj *Liječničkog vjesnika* može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images…) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif, .png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first six should be listed, followed by "i sur.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Liječ Vjesn. 1985;107:11–4. Croatian.

Journal supplement

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983;85(Suppl 2):53–60.

Books and monographs

Individual author(s)

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, p. 406.

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

Chapter in a book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

Article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author. Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

Liječ Vjesn 2022;144:1–14
https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke

Clinical guidelines for radiological diagnosis and monitoring of patients with breast cancer

Maja Prutki[1,2]✉, Marko Petrovečki[1], Petra Valković Zujić[4], Gordana Ivanac[2,5], Tade Tadić[8], Damir Štimac[6], Karolina Bolanča Čulo[7], Boris Brkljačić[2,5], Paula Podolski[3], Damir Miletić[4]

[1] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[3] Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[4] Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar u Rijeci, Rijeka
[5] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[6] Medicinski fakultet Sveučilišta „J. J. Strossmayer" u Osijeku, Osijek
[7] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[8] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

Deskriptori
TUMORI DOJKE – patologija, slikovna dijagnostika; DOJKA – patologija, slikovna dijagnostika; MAMOGRAFIJA – metode; ULTRAZVUK DOJKE – metode; MAGNETSKA REZONANCIJA – metode; INTERVENCIJSKA RADIOGRAFIJA – metode; POSTUPNICI; SMJERNICE – standardi; HRVATSKA

SAŽETAK. Rak dojke najčešća je zloćudna novotvorina u žena u Republici Hrvatskoj. Osnovne radiološke pretrage u dijagnostici bolesti dojke jesu mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija. U radu su prikazane radiološke smjernice za radiološku dijagnostičku i intervencijsku obradu bolesti dojke i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke u Republici Hrvatskoj. Razrađen je algoritam radiološke obrade kod simptomatskih bolesnica, trudnica i dojilja, bolesnica prosječnog i povećanog rizika za razvoj karcinoma dojke, te kod bolesnica s radiološkim nalazom upalnih promjena (mastitisa).

Descriptors
BREAST NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology; BREAST – diagnostic imaging, pathology; MAMMOGRAPHY – methods; ULTRASONOGRAPHY, MAMMARY – methods; MAGNETIC RESONANCE IMAGING – methods; RADIOGRAPHY, INTERVENTIONAL – methods; ALGORITHMS; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards; CROATIA

SUMMARY. Breast carcinoma is the most common neoplasm in the female population of Croatia. The main imaging breast diagnostic modalities are mammography, ultrasound, and magnetic resonance. This paper reviews radiological guidelines for breast diagnostic and interventional procedures, and monitoring of breast cancer patients in the Republic of Croatia. An algorithm for radiological assessment is presented for symptomatic patients, pregnant and lactating women, patients with average and increased risk of developing breast cancer, and patients with radiological findings of mastitis.

Rak dojke najčešći je zloćudni tumor kod žena u svijetu i u Hrvatskoj čija incidencija je i dalje u porastu, a i jedan je od vodećih uzroka smrti.[1,2] U ranom stadiju, kada je bolest lokalizirana samo u dojci, najveća je vjerojatnost za izlječenje te je bitno imati dobre smjernice koje bi pravovremeno uputile žene na pregled dojki, bilo klinički (anamneza i status) ili radiološki (mamografija, ultrazvuk [UZV], magnetska rezonancija [MR]). Posljednje hrvatske smjernice za dijagnostiku raka dojke objavljene su 2012. godine u sklopu onkoloških smjernica za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka dojke, a zadnje europske smjernice za probir i dijagnozu raka dojke četvrto su izdanje iz 2006. godine.[3,4] Potreba za izradom novih, prvenstveno radioloških smjernica, nastala je iz potrebe za standardizacijom radiološkog postupka u dijagnosticiranju bolesti dojke. Hrvatsko društvo radiologa (HDR), Hrvatsko društvo za ultrazvuk u medicini i biologiji (HDUMB) te Hrvatsko senološko društvo (HSD) podržali su ovu inicijativu te preporučili da se smjernice uz pomoć KBC-a Zagreb, Klinike za tumore KBC-a Sestara milosrdnica, KBC-a Rijeka, KBC-a Split, KBC-a Osijek i KB-a Dubrava usuglase te objave na nacionalnoj razini kao nove hrvatske radiološke smjernice za radiološku dijagnostiku bolesti dojke i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke.

Izrada ovih smjernica nije financijski potpomognuta.

GRADE (od engl. *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) klasifikacija je korištena pri izradi ovih smjernica. Sustav ocjenjivanja dijeli preporuke kao jake, označene kao 1, ili slabe,

Rad je napravljen u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Maja Prutki,
Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, Zagreb; e-pošta: maja.prutki@gmail.com

Primljeno 18. lipnja 2021., prihvaćeno 25. listopada 2021.

označene kao 2. Razina kvalitete dokaza dijeli se na visoku (A), umjerenu (B) ili nisku (C).[5]

Radiološke pretrage u dijagnostici bolesti dojke

Mamografija, tomosinteza i kontrastna mamografija

Mamografija je osnovni pregled za rano otkrivanje raka dojke koji je prihvaćen kao metoda probira kod asimptomatskih žena starijih od 40 godina jer je jedina metoda pregleda dojki za koju je dokazano da smanjuje smrtnost od karcinoma.

Standardna mamografija podrazumijeva dvije projekcije svake dojke: kraniokaudalnu (CC) i kosu mediolateralnu projekciju (MLO). Nestandardne projekcije (postranična mediolateralna (ML) projekcija, postranična lateralno-medijalna (LM) projekcija, pretjerana medijalna projekcija (XCCM), pretjerana lateralna projekcija (XCCL), zaokretna ili *rolled-on* projekcija, dekolte projekcija ili *cleavage view,* tangencijalna projekcija) indiciraju se prema odluci radiologa, najčešće kada standardna mamografija nije dostatna za pouzdano postavljanje dijagnoze ili u specifičnim slučajevima (npr. izostanak vizualizacije suspektne lezije na standardnoj mamografiji). Mamografski pregled, za razliku od UZV-a i MR-a, vrši se uz kompresiju tkiva dojke. Cijela procedura za obje dojke, uključujući i pripremu, traje oko 5 – 10 minuta. Za žene generativne dobi mamografija se preporučuje u prvoj fazi menstrualnog ciklusa (od 5. do 12. dana) kada je gustoća žljezdanog tkiva manja.

Mamografija uključuje izlaganje dojke rendgenskim zrakama koje nejednako slabe na temelju karakteristika tkiva dojke, o čemu ovisi njena osjetljivost. Osjetljivost mamografije veća je u involutivno promijenjenim dojkama (dojke s većim udjelom masnog tkiva). Doza zračenja koju apsorbira dojka ovisi o debljini tkiva dojke, a apsorbirana doza raste s debljinom dojke.[6–8] Prema Pravilniku o uvjetima za primjenu izvora ionizirajućeg zračenja u svrhu medicinskog i nemedicinskog zračenja (NN 42/2018, 9. 5. 2018.) srednja žljezdana doza iznosi do 3 mGy po projekciji za debljinu komprimirane dojke od 55 mm (± 0,5 mm). Učinkovita doza primljena tijekom rutinske mamografije jest 0,7 mSv, što je ekvivalentno dozi primljenoj prirodnim pozadinskim zračenjem tijekom tri mjeseca.

Postoje dvije glavne vrste digitalnih slikovnih sustava koji se koriste za dobivanje digitalnih mamograma: izravna radiografija (DR), gdje se slikovni podatci prenose izravno na radnu stanicu radiologa, i računalna radiografija (CR), gdje se uklonjivi detektor na bazi kazete umetne u vanjski uređaj u svrhu generiranja slikovnih podataka. Studije u kojima se uspoređuje CR i DR pokazale su nižu osjetljivost na CR.[9,10] U kanadskoj studiji, CR sustavi bili su 38% manje osjetljivi od analogne mamografije i 21% manje učinkoviti u otkrivanju raka u usporedbi s izravnim digitalnim sustavima; stoga se CR sustavi ne preporučuju u radiologiji dojki.[11]

Digitalna mamografija s punim poljem (FFDM; od engl. *Full Field Digital Mammography*) dobiva se izravno, a digitalni detektori pretvaraju rendgenske fotone u elektronički signal. To se mijenja u digitalnu vrijednost uz pomoć analogno-digitalnog pretvarača. Digitalni slikovni zapis dalje se obrađuje i prikazuje kao radiogram sive skale.[11] Digitalnu sliku računalo može obraditi i prikazati u više formata. Digitalni signal može se elektroničkim putem poslati na mamografsku (ili radnu) stanicu za gledanje i prikazati na monitorima visoke razlučivosti (najmanje 5 megapiksela). Prostorija u kojoj se očitava mamografija mora biti s prihvatljivom razinom pozadinskog osvjetljenja te zaštićena od buke.

Digitalna tomosinteza dojke (DBT; od engl. *Digital Breast Tomosynthesis*) jest tehnika tomografskog (slojevnog) prikaza dojki, razvijena kako bi se prevladala superpozicija tkiva, a njezinu kliničku prilagodbu olakšao je razvoj digitalnih detektora.[12] Slojevno snimanje kod DBT-a omogućuje analizu svakoga pojedinog sloja uz manji efekt superpozicije žljezdanog tkiva te se ostvaruje bolja vizualizacija lezija u dojci i povećava osjetljivost mamografije u detekciji benignih i malignih promjena. Noviji sistemi DBT-a omogućuju rekonstruiranje svih projekcija iz 3D podataka u tzv. sintetsku ili S-mamografiju (SM) koja je komparabilna sa standardnom 2D mamografijom (FFDM). Dijagnostička primjena DBT-a uz rekonstrukcijsku SM odobrena je od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA; od engl. *Food and Drug Administration*) 2013. godine. SM je komparabilna s FFDM-om u detekciji karcinoma, pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti (PPV) i u postotku ponovnih poziva.

Pozicioniranje dojke pri pregledu DBT-om provodi se u standardnim projekcijama kao i FFDM, no važnost pravilnog pozicioniranja dojki kod DBT-a je još značajnija. Veća dijagnostička točnost DBT-a smanjuje potrebu za ponovnim pozivima i dodatnim dijagnostičkim postupcima koji općenito uzrokuju neizvjesnost i zabrinutost za 30 – 42%.[13] Prednost DBT-a očituje se kod gustih dojki gdje omogućuje bolju detekciju i definiranje malignih lezija, u procjeni proširenosti i distribuciji patoloških kalcifikata i uočavanju distorzije parenhima.[14–16]

Rak dojke kao i većinu zloćudnih tumora karakterizira tumorska angiogeneza, tj. sposobnost tumora da stvara vlastitu mrežu krvnih žila čija je stijenka, zbog slabije kvalitete, povećano propusna za kontrastno sredstvo koje se nakuplja u ekstracelularnom prostoru unutar tumora. Kontrastna mamografija (CEM, od engl. *Contrast-Enhanced Mammography*) koristi tehniku dvostruke energije koja se temelji u razlici atenuacije rendgenskog snopa između tkiva dojke i joda, u cilju boljeg prikaza područja unosa kontrastnog sredstva koja mogu biti povezana s rakom dojke.[17,18]

Tehnika izvođenja pretrage uključuje intravensku primjenu neionskog, niskoosmolarnog jodnog kontrastnog sredstva u dozi od 1,5 ml/kg, s brzinom injiciranja od 3 ml/s za vrijeme kojeg dojka nije komprimirana. Dvije minute nakon aplikacije kontrastnog sredstva dojka se pozicionira na mamografski uređaj te komprimira uporabom kompresijske ploče. Po svakoj akviziciji se dobivaju uparene niskoenergetske (23–32 kVp) i visokoenergetske (45–49 kVp) standardne mamografske projekcije, CC i MLO. Prema trenutnim smjernicama proizvođača, preporučuju se akvizicije unutar 8 minuta od aplikacije kontrastnog sredstva. Rekombinirane projekcije nastaju oduzimanjem niskoenergetskih od visokoenergetskih projekcija, što poništava signal iz pozadinskog tkiva dojke i naglašava područja unosa joda.[19] S obzirom na to da se vrši više ekspozicija nego kod konvencionalne mamografije, veća je srednja žljezdana doza (AGD, od engl. *Average Glandular Dose*) za koju se procjenjuje da je oko 1,5 puta veća od konvencionalne mamografije po svakoj projekciji, tj. do 81% veća u odnosu na FFDM te do 48 % veća u usporedbi s AGD-om kod DBT-a. No, vrijednosti AGD-a kod CEM-a i dalje su unutar granica prihvatljivosti koje su propisane Pravilnikom o uvjetima za primjenu izvora ionizirajućeg zračenja u svrhu medicinskog i nemedicinskog ozračenja (NN 42/2018, 9. 5. 2018.).[20–22]

S obzirom na to da se CEM temelji na prikazu neovaskularizacije, metoda je superiorna u odnosu na FFDM kod žena s gustim žljezdanim tkivom dojke te rezultira u manjem broju lažno negativnih nalaza.[23–25] Najčešće indikacije za CEM su nadopuna nejasnog ili sumnjivog nalaza nakon konvencionalnih pretraga, mamografije i/ili ultrazvuka (1, C). Dodatne indikacije za CEM uključuju procjenu odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod bolesnica s kontraindikacijom za MR (npr. klaustrofobija) ili u slučajevima kada MR pretraga nije dostupna, te za procjenu recidiva bolesti.[26–30] Istraživanja pokazuju da su specifičnosti i PPV CEM-a u detekciji raka dojke u populaciji visokog rizika usporedive sa specifičnošću i PPV MR-a dojke u istoj populaciji, stoga CEM predstavlja alternativu u probiru visokorizične populacije u slučajevima kada MR nije dostupan ili je kontraindiciran (1, C).[31,32]

Ultrazvuk dojki, elastografija, kontrastni i automatski ultrazvuk

Ultrazvuk dojki (UZV) je metoda koja prikazuje akustička svojstva tkiva dojke uz pomoć ultrazvučnih valova. UZV, za razliku od mamografije, ne izlaže bolesnicu ionizirajućem zračenju. Pregled nije bolan, koristi se nježan pritisak i bolesnice ga većinom dobro podnose. Apsolutne kontraindikacije za UZV nema, osim eventualne nemogućnosti bolesnice da se namjesti u ležeći položaj. UZV je subjektivna metoda koja ovisi o ispitivaču, stoga je bitno da UZV dojki radi radiolog s adekvatnom edukacijom u slikovnoj dijagnostici dojki. Frekvencija sonde kojom se izvodi UZV pregled dojki treba biti ≥12 MHz.[33] Ultrazvuk dojke osobito je pogodan za mlade žene i žene s gustim dojkama, kod kojih je osjetljivost mamografije u detekciji žarišnih promjena značajno smanjena (1, A). Radiolog koji radi UZV dojki trebao bi biti dobro upoznat s drugim pretragama koje se koriste u dijagnostici bolesti dojki kako bi naknadno mogao napraviti ciljani UZV pregled nakon prethodno učinjene dijagnostike drugom metodom poput mamografije ili MR-a. Ciljani UZV omogućuje da se skrati vrijeme pregleda te se umjesto obje dojke pregledava samo jedna dojka ili ciljani kvadrant određene dojke. UZV aksilarne regije jest metoda izbora za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova kod bolesnica s karcinomom dojke (1, A).[34]

Apsolutne indikacije za UZV pregled dojki (1, A):

- jednostrano oticanje dojke, crvenilo i oteklina kože;
- nabiranje ili uvlačenje dojke poput „kore od naranče“;
- smanjenje volumena dojke;
- spontani iscjedak iz bradavice, suspektni (krvavi ili serozni) iscjedak iz dojke;
- promjena bradavice, uvlačenje ili crvenilo i stvaranje krasti;
- palpabilna kvržica u žena mlađih od 40 godina
- aksilarna limfadenopatija;
- klinički simptomi i abnormalnosti dojke kod žena koje su trudne ili su dojilje;
- suspektne tvorbe opisivane na mamografiji ili MR-u dojke;
- abnormalnosti ožiljka nakon operacije dojke, u smislu segmentektomije ili mastektomije;
- abnormalnosti implantata dojki;
- probir žena s visokim rizikom kada MR dojki nije moguće učiniti;
- procjena proširenosti karcinoma dojke kada MR dojki nije moguće učiniti;
- UZV-om navođene perkutane intervencije na dojci;
- praćenje bolesnica tijekom neoadjuvantne terapije kada MR dojki nije učinjen (ako postoji mogućnost kontrastnog ultrazvuka [CEUS, engl. *Contrast Enhanced Ultrasound*]).

Relativne indikacije za UZV dojki (1, B):

- dodatni probir nakon učinjene mamografije u žena od 40. do 74. g. s gustim dojkama ACR C i D (opcionalno, ako postoji, učiniti automatski ultrazvuk [ABUS, od engl. *Automated Breast Ultrasound System*]);
- bolesnice s povećanim rizikom za karcinom do 30. godine;
- praćenje bolesnica s prethodno operiranim karcinomom dojke koji je bio okultan na mamografiji;
- palpabilna kvržica koju žena osjeti unutar dojke, iako je klinički nalaz uredan;

- fokalna bolnost dojki koja nije povezana s menstrualnim ciklusom;
- intraoperativna detekcija lezija unutar dojke.

U današnje vrijeme gotovo svi uređaji imaju obojeni *Doppler* koji pokazuje vaskularizaciju tvorbe ili raspored krvnih žila unutar dojke, što je važno za dijagnostiku i ultrazvučne intervencije. Osim vaskularizacije, obojeni *Doppler* koristan je i zbog artefakata koje uzrokuje, a koji se mogu iskoristiti za lakši pronalazak ranije postavljenih tkivnih markera ili kalcifikata unutar dojke (2, B).[35]

Sonoelastografija je etablirana ultrazvučna metoda kojom se procjenjuje i mjeri tvrdoća tkiva dojke, odnosno određene lezije u dojci, i uvrštena je u posljednju verziju leksikona BI-RADS. Elastografija posmičnog vala (engl. *shear-wave elastography*) omogućuje kvantifikaciju tvrdoće lezija mjerenjem Youngovog modula elastičnosti u kilopaskalima (kPa) ili m/s, a također je moguća i kvantifikacija u boji.[36] Što je elastografski lezija tvrđa, veća je sumnja za malignost. Druga metoda sonoelastografije jest *strain* elastografija, koja je kvalitativna i kodirana bojom, no u odabranom dijelu moguća je i kvantifikacija prema okolnom parenhimu.[37,38] Kao i UZV, elastografija je metoda koja ovisi o iskustvu ispitivača; stoga je potrebno iskustvo kako bi se broj lažno pozitivnih nalaza sveo na najmanju moguću mjeru.

CEUS se temelji na intravenskoj primjeni kontrasta u vidu mikromjehurića zraka. Ultrazvučno kontrastno sredstvo ima znatno manje nuspojava od drugih kontrastnih sredstva na bazi joda i gadolinija. CEUS-om se mjeri prokrvljenost tvorbe u dojci s izračunom dinamičke krivulje po uzoru na MR, čime se ostvaruje veća osjetljivost u razlikovanju benignih od malignih lezija u dojci u odnosu na nativni UZV.[39] Mada CEUS još nije u širokoj primjeni u dijagnostici bolesti dojki, može se koristiti u svrhu praćenja učinka neoadjuvantne terapije kada MR dojki nije dostupan ili je kontraindiciran (2, B). Nedostatak CEUS-a u odnosu na MR dojki jest mogućnost praćenja samo jedne lezije tijekom trajanja pretrage.

Automatski ultrazvuk dojke nova je metoda kojom se pomoću samorotirajuće sonde omogućuje standardizirani ultrazvučni pregled dojke. To se postiže volumetrijskim rekonstruiranjem trodimenzionalnih ultrazvučnih slika koje se mogu pohraniti te naknadno obraditi i očitati, a trodimenzionalni prikaz omogućuje analizu parenhima iz više smjerova, čime se povećava i točnost interpretacije nalaza. Metodom ABUS-a prevladavaju se ograničenja ručnog ultrazvuka, poput subjektivnosti i vremena koje liječnik utroši za obavljanje pregleda. ABUS se izvodi u ambulantnim uvjetima, pregled izvodi drugo medicinsko osoblje (medicinske sestre ili radiološki tehnolozi), a liječnik naknadno interpretira pohranjene slikovne podatke. ABUS je također iznimno korisna dijagnostička metoda za nadopunu probirne mamografije, posebno kod dojki građenih od gustoga žljezdanog parenhima, gdje mamografija ima relativno slabu osjetljivost (1, B). Kontraindikacije za pregled dojki ABUS-om jesu deformiteti dojke i stanje nakon operacije dojke.[40]

Magnetska rezonancija dojki

Magnetska rezonancija (MR) dojki dijagnostička je metoda za detekciju karcinoma dojke s najvećom osjetljivošću.[41] Multiparametrijski MR pregled dojki (mpMR) ima za cilj kvantifikaciju i vizualizaciju funkcionalnih procesa na staničnoj i molekularnoj razini poput neoangiogeneze, celularnosti, tumorskog mikrookoliša, statusa receptora, metaboličke aktivnosti, kiselosti tkiva i tkivne oksigenacije.[42,43] MpMR dojki je odličan za detekciju lezija, za procjenu lokalne proširenosti bolesti te otkrivanje multicentričnih, multifokalnih ili bilateralnih karcinoma dojki.[44] MR pregled dojki učinjen prije kirurškog zahvata smanjuje postotak ponovnih operativnih zahvata (1, A).[45]

Bolesnica za MR dojke dobiva intravenski kontrast na bazi gadolinija koji se izlučuje urinom, stoga su potrebne vrijednosti ureje i kreatinina radi procjene bubrežne funkcije. Za vrijeme pregleda bolesnica leži na trbuhu, s dojkama u zavojnici koje slobodno vise unutar same zavojnice kako bi se smanjili artefakti micanja. Pregled bi se trebao raditi između 5. i 12. dana menstrualnog ciklusa kod fertilnih žena, odnosno kada je najpogodnija razina hormona za prikaz vaskulariziranih tvorbi unutar dojke. Pregled MR-om traje oko 20 minuta. Hormonska nadomjesna terapija smanjuje specifičnost MR-a dojki.

Kontraindikacije za pregled dojki MR-om jesu: nemogućnost bolesnice da leži na trbuhu; trudnoća i dojenje; postavljen elektrostimulator, strano metalno tijelo nepoznatog sastava ili sastava koji ne smije u magnetsko polje. Pregled MR-om ne preporučuje se bolesnicama kojima je prošlo manje od 6 mjeseci od operacije (osim u slučaju suspektnog rezidualnog tumora) i manje od jedne godine od provedene radijacijske terapije zbog smanjene specifičnosti pregleda (2, A).

Indikacije za MR dojki jesu (1, A):

- karakterizacija lezije nesigurnoga malignog potencijala (B3 lezija);
- prije, za vrijeme i nakon provedenog neoadjuvantnog liječenja;
- obrada biopsijom dokazanih karcinoma dojke: lobularni karcinom, prošireni duktalni karcinom i suspektni duktalni karcinom *in situ* (DCIS), gust parenhim, sumnja na infiltraciju pektoralne fascije, sumnja na bilateralni karcinom dojke;
- nepoznat primarni tumor kod metastatski promijenjenih limfnih čvorova u pazuhu;
- analiza silikonskih i nesilikonskih umetaka dojke (pretraga se radi bez primjene kontrastnog sredstva);

- suspektna rezidualna bolest kod bolesnica nakon operacije dojke;
- praćenje bolesnica visokog rizika (BRCA 1 i 2 mutacija ili mutacije drugih onkogena povezane s karcinomom dojke, prvi srodnik s karcinomom dojke);
- pozitivna osobna anamneza na atipičnu duktalnu hiperplaziju (ADH) i lobularnu intraepitelnu neoplaziju (LIN);
- bolesnice koje su prije 30. godine života primile radijacijsku terapiju u području grudnog koša.

MR dojki po skraćenom protokolu (engl. *abbreviated breast MRI*) (aksijalna T2 mjerena slika, aksijalne dinamičke sekvence prije i dvije nakon primjene kontrastnog sredstva) trebao bi se koristiti u probiru bolesnica s povećanim rizikom za razvoj karcinoma dojke (1, B).[46] Time se skraćuje vrijeme pregleda kao i vrijeme radiološke analize.

BI-RADS kategorizacija nalaza

Kako bi se nalazi dojki ujednačili u široku je praksu uveden standardizirani sustav tumačenja i kategorizacije nalaza (BI-RADS, prema engl. *Breast Imaging and Reporting Data System*). Korištenje BI-RADS-a za standardizirano izvještavanje pomaže u usmjeravanju donošenja odluka i služi kao koristan alat u prikupljanju podataka i reviziji pojedinačnih praksi, kako za mamografiju tako i za UZV dojki i MR. BI-RADS opisuje organizaciju izvješća i standardizirani jezik koji se koristi za radiološke nalaze i zaključke. Kategorije konačne dijagnostičke procjene ukazuju na relativnu vjerojatnost normalne, benigne ili zloćudne dijagnoze. Na kraju svakoga mamografskog, UZV i MR izvješća treba koristiti jednu od sedam kategorija konačne procjene (1, A).[47]

Radiološke pretrage kod procjene i praćenja proširenosti karcinoma dojke

Radiološka obrada za procjenu proširenosti maligne bolesti nije indicirana kod asimptomatskih bolesnica s dijagnosticiranim ranim stadijem karcinoma dojke. Procjena proširenosti maligne bolesti treba se učiniti kod bolesnica s kliničkim stadijem IIB, uznapredovanom aksilarnom bolešću, kliničkim stadijem III, lokalno uznapredovanim i inflamatornim karcinomom dojke. Radiološka metoda izbora je PET/CT (1, A). U slučaju nedostupnosti može se učiniti i CT toraksa, abdomena i zdjelice i scintigrafija kostiju (1, A).[48] Kod diseminirane bolesti u tijeku sustavnoga onkološkog liječenja praćenje se vrši svaka 2 – 3 mjeseca, po mogućnosti istom metodom, te se ocjenjuje odgovor po kriterijima RECIST 1.1.[49]

Radiološka obrada simptomatskih bolesnica

U simptomatske bolesnice ubrajamo one kod kojih dolazi do pojave navedenih simptoma:

- palpabilna tvorba u području dojke ili pazušne jame;
- jednostrano oticanje dojke, crvenilo i oteklina kože;
- nabiranje ili uvlačenje kože dojke „poput kore naranče“;
- smanjenje volumena dojke;
- spontani iscjedak iz bradavice;
- promjene bradavice, uvlačenje, crvenilo ili stvaranje krasti.[50]

Uz klinički pregled, UZV je metoda izbora kod bolesnica do 35. godine starosti i nakon toga daljnja obrada ovisno o nalazu (1, A). Nakon kliničkog pregleda kod bolesnica starijih od 35 godina, dijagnostika se nadopunjuje mamografijom (koja može uključiti i DBT) i nakon toga daljnja obrada ovisno o nalazu (1, A). Nakon pojave simptoma potrebno je radiološku dijagnostiku učiniti unutar 7 – 14 dana. Nakon mamografije, u slučaju BIRADS 0 i palpabilne tvorbe potrebno je učiniti UZV unutar 7 dana, kao i u slučaju BIRADS 4. i 5. kategorije. UZV je dobra metoda za dijagnostiku naglog povećanja tvorbe ili bolne tvorbe, što može uključivati cistu. Tada u obzir može doći i terapijski postupak – citološka evakuacija sadržaja ciste pod kontrolom UZV-a, no jednostavne, asimptomatske ciste nije potrebno citološki evaluirati. Kod suspektnih tvorbi koje bi upućivale na malignu bolest, BI-RADS 4. i 5. kategorije, nakon UZV-a potrebno je učiniti biopsiju širokom iglom (CNB, od engl. *Core Needle Biopsy*), a kod takvih bolesnica učiniti i mamografiju (s DBT-om ili bez njega). Ovisno o nalazu biopsije, odlučuje se o potrebi za MR-om. Kada se kod bolesnica javlja jednostrana, lokalizirana, neciklična bol u dojkama, vjerojatnost za malignu bolest iznosi svega 1%.[51] Žene s difuznom bolnosti u dojkama, povezane s predmenstrualnom fazom ciklusa, često se pregledavaju i prate temeljem dobi i pridružene rizičnosti za malignu bolest.

Simptomatske bolesnice

→ prvi pregled unutar 10 – 14 dana
- tvrda i bezbolna kvržica u području dojke ili pazušne jame
- jednostrano oticanje dojke, crvenilo i oteklina kože
- nabiranje ili uvlačenje kože dojke poput „kore naranče”
- smanjenje volumena dojke
- spontani iscjedak iz bradavice
- promjene bradavice, uvlačenje, crvenilo ili stvaranje krasti

➤ **do 35. godine života UZV dojki → daljnja obrada ili kontrola**

➤ **nakon 35. godine života mamografija (s tomosintezom) i UZV pregled → daljnja obrada ili kontrola**

Radiološka obrada dojke kod trudnica i dojilja

Tijekom trudnoće i dojenja pod utjecajem hormona dolazi do fizioloških promjena koje rezultiraju povećanjem gustoće parenhima i sadržaja vode, što dovodi do povećanja dojki s izraženijom nodularnošću i tvrdoćom dojki. Od palpabilnih tvorbi koje se nađu tijekom trudnoće i dojenja 80% ih je benignih.[52] UZV je primarna dijagnostička metoda pregleda (1, A), pri čemu je potrebno uzeti u obzir promjenu ehogenosti tkiva dojke uslijed fizioloških promjena i hipervaskularizacije. Normalizacija parenhima slijedi tri mjeseca nakon prestanka laktacije, kada je potrebno napraviti kontrolni UZV pregled. Mamografiju i MR pregled dojki, ukoliko nije potrebno odmah, odgoditi nakon poroda i laktacije (2, B). Promjene u tijeku trudnoće mogu uključivati: krvavi iscjedak iz bradavice, palpabilnu tvorbu, povećanje dojke s upalom ili bez upale (mastitisa). U slučaju krvavog iscjetka iz jedne dojke potrebno je učiniti UZV i u slučaju proširenja kanalića bez tvorbi kontrola nakon poroda, a u slučaju suspektne tvorbe učiniti biopsiju širokom iglom (1, A). Kod palpabilnih tvorbi, ako su vidljive na UZV-u, potrebno je učiniti CNB ako se radi o novonastalim promjenama ili progresiji veličine prethodno dijagnosticiranih benignih tvorbi i nakon toga kontrola UZV-om za šest mjeseci (1, A). Galaktocele se mogu ultrazvučno pratiti i nije potrebna citološka aspiracija s obzirom na to da često dolazi do resorpcije (2, A). U slučaju da ne dolazi do regresije, prisutna je bolnost ili znakovi upale, galaktocele se mogu evakuirati citološkom punkcijom (2, A). U slučaju povećanja i crvenila dojke u smislu mastitisa potrebno je učiniti UZV i isključiti formiranu upalnu kolekciju (1, A). Uz antibiotsku terapiju, upalna se kolekcija evakuira pod kontrolom UZV-a, te se može i ponoviti do resorpcije (1, A). U slučaju da se uz upalu ultrazvučno registrira suspektna tvorba potrebno je učiniti CNB (1, B).

Bolesnice prosječnog rizika za razvoj karcinoma dojke

Bolesnice kod kojih je očekivani rizik od oboljenja raka dojke u životu <15% smatraju se bolesnicama prosječnog rizika. To su bolesnice koje nemaju dokazanu ekspresiju onkogena kod genomskog testiranja, u prvoj obiteljskoj liniji nemaju poznatog oboljenja od raka dojke ili jajnika, nemaju osobne anamneze patohistološki dokazanog LIN-a, ADH ili DCIS-a te nisu imale radioterapiju u području prsišta prije 30. godine života.[4,53,54] Kod tih bolesnica prije 40. godine života dovoljno je raditi samopregled dojki jednom mjesečno. Iako je Europsko društvo za oslikavanje dojki (EUSOBI, od engl. *European Society of Breast Imaging*) protiv korištenja UZV-a kao probirne metode kod asimptomatskih bolesnica, eventualno je moguće nakon 30. godine učiniti UZV dojki jednom godišnje do bazične mamografije (2, B).[55] Nakon 40. godine savjetuje se započeti redovne godišnje mamografije, eventualno jednom u dvije godine do 50. godine života, nakon čega je svakako preporuka godišnja mamografija (1, A).[55–57] Kod gustoga žljezdanog tkiva dojke, tipa C i D prema klasifikaciji Američkog društva radiologa (ACR, od engl. *American College of Radiology*), zbog smanjene osjetljivosti mamografije te zbog povećanog rizika od nastanka raka dojke, savjetuje se učiniti i komplementarni UZV ili ABUS (1, B).[58] Svaka bolesnica nakon 75. godine života zahtijeva individualni pristup u procjeni potrebe radioloških pregleda ovisno o zdravstvenom stanju i komorbiditetima (2, B).[56]

Bolesnice prosječnog rizika za razvoj karcinoma dojke

- **samopregled dojki do 40. godine života**
  - eventualno pregled u Ambulanti za bolesti dojke
  - eventualno od 30. do 40. godine života UZV dojki
- **inicijalna mamografija (s tomosintezom) s 40 godina**
  - ACR gustoća A i B → mamografija jednom godišnje (eventualno jednom u dvije godine do 50. godine života)
  - ACR gustoća C i D → UZV dojki ili ABUS (ovisno o dostupnosti) kao nadopuna mamografije
- **mamografija (s tomosintezom) godišnje od 50. godine života**
  - ACR gustoća C i D → UZV dojki ili ABUS (ovisno o dostupnosti) kao nadopuna mamografije

Bolesnice povećanog rizika za razvoj raka dojke

Bolesnice kod kojih je očekivani rizik od oboljenja raka dojke u životu > 20% smatraju se bolesnicama povećanog rizika. S obzirom na to da je taj povećani rizik ponekada teško procijeniti koriste se razni izračuni nastali prema statističkim modelima, a najpoznatiji i najčešće korišteni je rađen prema Gailovom modelu.[59,60] Gailov model se ne može koristiti kod bolesnica mlađih od 35 i starijih od 85 godina, kod bolesnica koje se već smatraju visokorizičnima zbog anamneze, tj. imaju dokazanu ekspresiju onkogena kod genomskog testiranja ili sindrome koji povećavaju rizik od razvoja raka dojke, u prvoj obiteljskoj liniji imaju poznato oboljenje od raka dojke ili jajnika, imaju ili su liječene zbog patohistološki dokazanog LIN-a, ADH ili DCIS-a, te provedenu radioterapiju u području prsišta prije 30. godine.[4] Iako smjernice Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak[48] i ACR-a[61] ne preporučuju radiološke pretrage prije 30. godine kod visokorizičnih bolesnica, smatramo kako takve bolesnice imaju

koristi od UZV pregleda jednom godišnje, što je sukladno europskim smjernicama iz 2008. godine (1, B).[4] Između 30. i 40. godine preporučljivo je učiniti i MR dojki jednom godišnje, a ako je moguće u razmaku od šest mjeseci od UZV-a zbog intervalnog karcinoma dojke (1, B).[56,62] Nakon 40. godine bilo bi preporučljivo raditi mamografiju ili tomosintezu i MR dojki jednom godišnje, po mogućnosti također u razmaku od šest mjeseci zbog intervalnog karcinoma (1, B). Kod mamografski prisutnog gustoga žljezdanog tkiva, tipa C i D prema ACR klasifikaciji, od koristi je učiniti komplementarni ručni UZV ili ABUS (1, B).[48,56,58,61,62]

Bolesnice povećanog rizika za razvoj karcinoma dojke

- ≥20% rizika za karcinom dojke u tijeku života prema Gailovom modelu
- karcinom dojke u prvoj obiteljskoj liniji (majka, sestra, kći)
- bolesnice s poznatom genetskom predispozicijom (mutacije BRCA 1 i 2, mutacije drugih onkogena kod genomske analize)
- pozitivna osobna anamneza na ADH ili LIN
- zračenje područja prsišta prije 30. godine života

➤ **UZV dojki jednom godišnje do 30. godine života**

➤ **nakon 30. godine života MR dojki i UZV dojki jednom godišnje (svakih šest mjeseci naizmjenično)**

➤ **nakon 40. godine života mamografija (s tomosintezom) i MR dojki jednom godišnje (svakih šest mjeseci naizmjenično)**

- ACR gustoća C i D → UZV dojki ili ABUS (ovisno o dostupnosti) kao nadopuna mamografije

Radiološko praćenje nakon operacije karcinoma dojke

Nakon preboljenog i operiranoga invazivnog karcinoma dojke bolesnice zahtijevaju daljnje praćenje ovisno o vrsti operacije i procjeni rizika za lokoregionalni povrat bolesti i rizika za drugi (novonastali) primarni karcinom dojke. Bolesnice koje imaju bilateralnu mastektomiju s rekonstrukcijom ili bez rekonstrukcije zahtijevaju klinički pregled svakih 6 – 12 mjeseci, a prema svim značajnijim smjernicama ne zahtijevaju rutinske radiološke pretrage. UZV ili MR prednje torakalne stijenke moguće je učiniti u slučaju pojave lokalnih simptoma i sumnje na recidiv (1, B).[48,63]

Bolesnice sa zdravom drugom dojkom ili nakon segmentektomije koje su starije od 35 godina zahtijevaju redovne godišnje mamografije, a u slučaju gustoga žljezdanog tkiva ili preboljelog lobularnoga invazivnog karcinoma i komplementarni UZV dojki (1, A). Za mlađe od 35 godina moguće je uz UZV dojki jednom godišnje umjesto mamografije uvesti godišnji MR dojki, iako ne postoje jasni dokazi o koristi u smislu boljega dugoročnog preživljenja bez povrata bolesti ili smrtnosti (2, B).[48,61,63]

MR je indiciran u procjeni rezidue karcinoma u slučaju pozitivnih rubova kirurškog isječka ili kliničke sumnje na postojanje ostatnog tumora nakon poštednoga operativnog zahvata. Zbog nakupljanja kontrastnog sredstva u ožiljnom tkivu u ranoj postoperativnoj fazi i nemogućnosti razlikovanja ožiljka od rezidue tumorskog procesa, MR bi trebalo učiniti najranije mjesec dana nakon operativnog zahvata.[64] MR je indiciran ukoliko postoji sumnja na postojanje recidiva tumorskog procesa otkrivenog kliničkim pregledom, mamografijom ili UZV-om jer ima visoku negativnu vrijednost i MR-om se može izbjeći nepotrebna biopsija.[65,66] Godišnji MR pregled dojki može se provoditi u probiru bolesnica koje su mlađe od 50 godina ili imaju gusto žljezdano tkivo, odnosno kod bolesnica sa životnim rizikom razvoja invazivnog karcinoma dojke > 20%.[67] Kod bolesnica koje imaju kontraindikaciju za MR može se napraviti kontrastna mamografija.

Nakon preboljenoga invazivnog karcinoma dojke kod muškaraca u slučaju ginekomastije trebalo bi raditi mamografiju zdrave dojke jednom godišnje, a UZV pregled kod nejasnih nalaza mamografije ili simptomatskih bolesnika (1, A).[48]

Radiološko praćenje nakon operacije karcinoma dojke

- kvadrantektomija, segmentektomija, odstranjenje kompletnog tkiva dojke uz očuvanje kože i bradavice i bolesnice s neoperiranom drugom dojkom

➤ **mamografija (s tomosintezom) i MR dojki jednom godišnje (svakih šest mjeseci naizmjenično)**

- ACR gustoća C i D → UZV dojki kao nadopuna mamografije
- odstranjenje kompletnog tkiva dojke uz očuvanje kože, rekonstrukcija dojke slobodnim režnjem

➤ **mamografija (s tomosintezom) i MR dojki jednom godišnje (svakih šest mjeseci naizmjenično)**

- mastektomija

➤ **klinički pregled → ciljani UZV torakalne stijenke**

Radiološko praćenje raka dojke kod muškaraca

Rak dojke rijedak je tumor kod muškaraca; 2017. godine bio je zastupljen u < 1% svih sijela, stoga se kod muškaraca ne preporučuju redovni klinički niti radiološki pregledi.[1,68] Izuzetak su muškarci koji su pozitivni na patogene varijante BRCA te se kod njih preporučuje samopregled i klinički pregled svakih 12 mjeseci nakon 35. godine života. Kod bolesnika s ginekomasti-

jom mogu se raditi godišnje mamografije od 50. godine života ili 10 godina prije dobi najranije oboljeloga muškog člana obitelji (2, B).[68] Svi simptomatski muškarci (tvrda i bezbolna kvržica u području dojke ili pazušne jame, oticanje dojke, crvenilo i otok kože, nabiranje ili uvlačenje kože dojke „poput kore naranče", spontani iscjedak iz bradavice te promjene bradavice, uvlačenje, crvenilo ili stvaranje krasti), neovisno o dobi, zahtijevaju kao i kod žena hitan pregled unutar 10 – 14 dana. Preporučuje se učiniti ciljani UZV zahvaćene dojke i pazušne jame, a u slučaju ginekomastije i mamografiju (1, A).

Invazivna radiologija bolesti dojki

Invazivna radiologija podrazumijeva invazivnu dijagnostiku i intervencijsku radiologiju. Vrste invazivnih zahvata možemo, prema modalitetu kojim navodimo uređaj (iglu ili sondu) do ciljne tvorbe, podijeliti na: UZV-om navođene, mamografski navođene (stereotaksijsko navođenje i navođenje tomosintezom) i navođene MR-om.[69]

Navođenje UZV-om najpovoljnije je i za radiologa i za bolesnika, najkraće traje i financijski je najpovoljnije. UZV pregled je pregled u stvarnom vremenu i omogućuje da u svakom trenutku imamo kontrolu nad položajem igle/sonde. Radiolog je stalno uz bolesnika, što je ohrabrujuće za bolesnika i smanjuje mogućnost nuspojava i komplikacija tijekom procedure. Zbog toga svaku ultrazvučno vidljivu tvorbu treba invazivno tretirati pod kontrolom ovog modaliteta.[69] Ukoliko promjena nije vidljiva ultrazvukom, bira se prvi sljedeći radiološki modalitet pod kojim je vidljiva (mamografija, odnosno MR).

Invazivna dijagnostika bolesti dojki

Invazivna dijagnostika označava dijagnosticiranje promjene u dojci vađenjem uzorka kroz iglu pod kontrolom radioloških modaliteta. To je osnovna tehnika u dijagnostici i liječenju suspektnih tvorbi dojki.[69] Prije invazivne dijagnostike potrebno je učiniti potpunu kliničku i slikovnu dijagnostiku.

Prema načinu uzorkovanja razlikujemo sljedeće radiološke invazivne dijagnostičke postupke:[69]

- citološka punkcija tankom iglom (CP) – igla debljine 18 – 25 G;
- biopsija širokom iglom (CNB) – igla debljine 14 G; uzima se 3 – 6 uzoraka;
- vakuumom asistirana ili potpomognuta biopsija (VAB) – igle debljine 9 – 13 G; uzima se dovoljno uzoraka do vidljive evakuacije promjene, najčešće oko 1 ml tkiva, odnosno 6 – 12 uzoraka.

UZV-om se najčešće navodi CP i CNB, a mamografski i MR-om najčešće VAB.[68] Većina tvorbi u dojkama zahtijeva invazivnu dijagnostiku radi uspostavljanja konačne dijagnoze. Tkivna dijagnostika, CNB i VAB, daleko je preciznija od stanične, s manje lažno negativnih nalaza[69,70], a za određivanje algoritma liječenja značajnija je od citološke analize. Stoga je preporuka da se svaka sumnjiva lezija u dojci analizira tkivnom dijagnostikom, odnosno CNB-om ili VAB-om (1, A).[69,71] Kalcifikati u dojci također zahtijevaju tkivnu dijagnostiku te je zbog veće osjetljivosti preporuka da se analiziraju VAB-om (1, A). Stanično uzorkovanje najčešće je dostatno samo u slučaju suspektnih cističnih tvorbi dojki gustog sadržaja, kao i za evakuaciju tekućih kolekcija i velikih cisti (1, B).[71] U slučaju kompleksnih cisti preferira se tkivna dijagnostika (1, A).[69]

Pojedine lezije ne zahtijevaju invazivnu dijagnostiku: uvjerljiva radiološka slika fibroadenoma (u žena do 25 godina, eventualno do 30. godine ako su i elastografijom potvrđene benigne karakteristike), masne nekroze, lipoma ili hamartoma i benignog (reaktivno promijenjenog) intramamarnoga limfnog čvora (1, A).[71]

Ukoliko postoji više tvorbi, treba pažljivo odrediti radi li se o tvorbama iste morfološke slike. U slučaju multiplih fibroadenoma potrebno je invazivno dijagnosticirati najveću ili radiološki najmanje tipičnu tvorbu. Ukoliko se radi o multiplim suspektnim tvorbama potrebno je bioptirati najmanje dvije ovakve tvorbe (1, B).[71]

Pazušni limfni čvorovi mogu se radi dijagnostike i procjene proširenosti bolesti punktirati tankom iglom (CP), no tkivna dijagnostika je osjetljivija.[72] U slučaju postojanja sumnjivih limfnih čvorova preporuka je učiniti CNB (iglom debljine 18 G) (1, A).

U invazivnoj dijagnostici promjena u dojci neophodna je usporedba patohistološkog/citološkog nalaza s radiološkom slikom. U slučaju nesuglasja potrebno je ponoviti ili proširiti tkivnu invazivnu dijagnostiku (s CNB na VAB). U slučaju patohistološkog nalaza benigne tvorbe treba se odlučiti za kratkoročnu (šestomjesečnu) radiološku kontrolu modalitetom kojim je tvorba najbolje vidljiva dvije godine nakon invazivne dijagnostike (protokol BI-RADS 3).

Tkivni markeri

Tkivni markeri metalne su oznake koje se najčešće postavljaju zbog obilježavanja mjesta biopsije. Većinom su načinjeni od titana, mogu biti različitih oblika, u tkivu smiju ostati neograničeno vrijeme. Osobe s ugrađenim titanskim markerom mogu ići na snimanje MR-om (marker se pokazuje minimalnim artefaktom gubitka signala). Ukoliko marker stavljamo nakon mamografski navođene biopsije, potrebno je nakon zahvata napraviti kontrolnu (postbiopsijsku) mamografiju u CC i ML projekciji kako bismo potvrdili položaj markera na mjestu biopsije, odnosno ako nije, koliko je migrirao. Eventualnu migraciju treba obvezno evidentirati u nalazu biopsije.[69]

Tkivnim markerom trebalo bi se označiti svako mjesto biopsije ili eventualno pratiti minimalne indikacije za označavanje mjesta biopsije:

- nakon mamografski navođene biopsije
  - u slučaju potpune evakuacije lezije odnosno kalcifikata uređajem za biopsiju;
  - radi razlikovanja različitih mjesta biopsije (potrebno je postaviti markere različitih oblika);
  - kod biopsije MR-om otkrivene promjene;
- nakon UZV-om navođene biopsije
  - kod lezija manjih od 5 mm;
  - kod kompleksnih cističnih lezija;
  - u slučaju neoadjuvantne terapije;
  - radi usporedbe s nalazom mamografije;
  - radi razlikovanja različitih mjesta biopsije (potrebno je postaviti markere različitih oblika);
  - nakon vakuumom asistirane biopsije, odnosno evakuacije bioptirane lezije;
- uvijek nakon biopsije navođene MR-om.

Tkivni marker se stavlja u limfni čvor ukoliko se ciljani limfni čvor lokalizira i ciljano odstranjuje nakon neoadjuvantne terapije.[71]

Obilježavanje tumora prije kirurškog zahvata (lokalizacija)

Tumori se mogu obilježiti na različite načine prije kirurškog zahvata kako bi kirurg lakše i pouzdanije pronašao tvorbu. Najčešći načini obilježavanja tumora jesu:[71]

1. markirnom žicom;
2. medicinskim ugljenom/grafitom;
3. ROLL (od engl. *Radio-guided Occult Lesion Localization*)
   - tehnecijem obilježen albuminski koloid;
   - može se obilježiti istovremeno i limfni čvor čuvar (sentinel) u isto vrijeme, te se onda naziva SNOLL (od engl. *Sentinel Node Occult Lesion Localization*);
4. RSL (od engl. *Radioactive Seed Loc*)
   - titanski marker označen RA I125;
5. MGL/MSL (od engl. *Magnetic Guided/Seed Localization*)
   - SPIO (od engl. *Super Paramagnetic Iron Oxide*);
6. radiofrekventnim markerom.

Obilježavanje žicom najprihvaćenija je metoda u RH, a manjkavost je što se tvorba mora obilježiti netom prije kirurškog zahvata, a moguća je i migracija ili pucanje žice tijekom transporta bolesnika do kirurške sale. Obilježavanje grafitom, SPIO i radiofrekventnim markerom može se učiniti znatno prije zahvata, jer lokalizacija ostaje prisutna tjednima nakon postavljanja lokalizacijskog markera, što je pogodno ukoliko se kirurški zahvat ne radi u istoj ustanovi u kojoj se radi lokalizacija. Metode 3 – 6 zahtijevaju posebne sonde za pronalaženje markera, dok se žica i grafit prate od kože prema tumoru. Metode 3 i 4 zahtijevaju suradnju s nuklearnom medicinom.[73]

Ukoliko je promjena (najčešće nakupina kalcifikata) veća od 2 cm potrebno je obilježiti rubove promjene postavljanjem više (2 – 4) lokalizacijskih uređaja – ova tehnika zove se uokviravanje (od engl. *bracketing*).[74] Ukoliko postoji više sumnjivih lezija svaku je potrebno obilježiti lokalizacijskim uređajem koje će kirurg međusobno razlikovati.

Intervencijska radiologija bolesti dojki

Intervencijska radiologija označava minimalno invazivne tehnike pod kontrolom radioloških modaliteta radi liječenja ili redukcije benignih ili malignih tvorbi. Prednosti u odnosu na kirurški zahvat jesu sljedeće: estetski prihvatljivije, kraća hospitalizacija, manje ožiljkavanje i rjeđe komplikacije.[75]

Intervencijski postupci dijele se na:

- uklanjanje tumora
  - VAE (vakuumom asistirana ekstrakcija);
  - BLES (od engl. *Breast Lesion Excision System*);
- redukcija tumora – ablacija (nekroza)
  - HIFU (od engl. *High Focused Ultrasound*);
  - krioablacija (zamrzavanje);
  - RFA (radiofrekventna ablacija);
  - MWA (ablacija mikrovalovima; od engl. *microwave ablation*);
  - laserska ablacija.

Uklanjanje tumora intervencijskim radiološkim postupcima radi se samo u slučaju benignih tvorbi (2, A). Razlozi za uklanjanje benignih promjena na ovaj način jesu: maligni potencijal (najčešće intraduktalni papilom ili manji filodes tumor), neugodni simptomi (bol), estetski razlozi (deformitet dojke) i nespokoj ili strah bolesnice.[76,77] Maligne tvorbe reduciraju se najčešće ablacijom. Redukcija veličine malignog tumora intervencijskim radiološkim postupkom kao što je ablacija, osim u rijetkim slučajevima, ne može zamijeniti kirurško uklanjanje malignog tumora. Ima potencijal da kao dodatak neoadjuvantnoj terapiji smanji volumen tumora prije kirurškog zahvata. Prije ablacije potrebno je učiniti tkivnu dijagnostiku kako bi se dobio status receptora zbog kasnijeg liječenja (tretirani tumor je nekrotiziran i kasnija analiza nije moguća).[75]

Praćenje učinka neoadjuvantne terapije magnetnom rezonancijom

Jedna od indikacija za pregled dojki MR-om jest praćenje učinka neoadjuvantnog sustavnoga onkološkog liječenja.[78,79] Neoadjuvantna terapija podrazumijeva primjenu onkološke terapije prije kirurškog zahvata u oboljelih s inicijalno lokalno uznapredovalim, infla-

miranim i inoperabilnim rakom dojke, ali i u oboljelih s operabilnim, ali biološki agresivnijim podtipovima raka dojke dimenzija većih od 2 cm i kod verificiranih metastatski zahvaćenih limfnih čvorova u pazuhu neovisno o veličini primarnog tumora u dojci (1, A).[80–83] Ciljevi i prednosti neoadjuvantnog liječenja jesu: prevođenje inoperabilne bolesti u operabilnu, kod operabilnih tumora povećanje broja poštednih operativnih zahvata dojke te direktno praćenje učinka sustavne onkološke terapije, pri čemu je odgovor na neoadjuvantno liječenje surogat ishoda liječenja i bolesti.[84–88]

U procjeni odgovora na neoadjuvantno liječenje i određivanju veličine rezidualnog tumora u dojci i pazuhu, između fizikalnog pregleda, mamografije i UZV-a, MR dojki ima najveću osjetljivost, specifičnost i točnost.[89–92]

Interpretacija nalaza MR dojki tijekom i nakon neoadjuvantne terapije uvelike ovisi o nekoliko čimbenika. Jedan od preduvjeta jest uniformirani i standardizirani protokol akvizicije te standardizirani način izvještavanja. Korištenje samo jednog parametra MR-a nije dostatno za procjenu obilježja invazivnog tumora, stoga je u praćenju učinka neoadjuvantnog liječenja neophodno koristiti mpMR dojki.[93] T2 mjerene slike služe za procjenu tumorskog mikrookoliša i procjenu prisutnosti peritumoralnog edema čija prisutnost predstavlja loš prognostički znak.[79] Difuzijske mape su sastavni dio protokola MR-a s obzirom na to da prikazuju odgovor na neoadjuvantnu terapiju ranije u toku liječenja, prije negoli se pojave morfološke promjene tumora u vidu njegova smanjenja.[94,95] Karakteristika protokola za procjenu rezidualnog tumora nakon neoadjuvantne terapije jest dinamička postkontrastna T1 sekvenca u šestoj minuti kako bi se omogućila detekcija rezidualnog DCIS-a, što je presudno u procjeni planiranja opsega kirurškog zahvata.[96]

Operativni zahvat bolesnica u kojih je provedena neoadjuvantna terapija trebao bi biti unutar tri tjedna od posljednjeg MR pregleda.

Za procjenu učinka neoadjuvantne terapije na MR-u se koristi: procjena promjene najvećeg promjera tumora, postotak smanjenja njegova volumena, obrazac kinetičke krivulje te vrijednosti difuzijskog koeficijenta. Nužno je imati uniformirani način pisanja nalaza, ujednačene protokole MR-a i standardizirana mjerenja kako bi se smanjila vjerojatnost grešaka pri određivanju učinka liječenja. Maksimalne dimenzije određuju se u tri smjera (anteroposteriorni, laterolateralni i kraniokaudalni promjer; AA, LL i CC), a mjere se određuju na MIP presjecima dobivene iz druge subtrakcije i pohranjuju se u slikovnom bolničkom sustavu (PACS, od engl. *Picture Archiving and Communication System*) kako bi bile dostupne za komparaciju kod kontrolnih pregleda. Najčešći kriterij koji se koristi u procjeni odgovora na neoadjuvantno liječenje jest kriterij RECIST (od engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) temeljem kojega se određuju četiri kategorije odgovora: potpuni odgovor, parcijalni odgovor, stabilna bolest ili progresija bolesti.[49] Na internetskim stranicama dostupan je besplatni kalkulator RECIST 1.1. (https://www.radiologytutor.com/index.php/cases/oncol/139-recist) koji se može koristiti u procjeni odgovora na liječenje uz automatski izračun promjene volumena i kategorije odgovora.

Također je važno odrediti način na koji se tumor mijenja pod utjecajem neoadjuvantne terapije. Najbolji primjer je koncentrično smanjenje tumorskog procesa koji se smatra dobrim odgovorom. Ukoliko dolazi do fragmetacije, radi se o razgradnji tumora u mnoštvo manjih areala koji u konačnici zauzimaju jednak ili veći volumen tkiva dojke koji je zahvaćen tumorom.

S obzirom na to da će u 30% bolesnica doći do patološki potpunog odgovora tumorskog procesa, neophodno je prije početka liječenja markirati tumorsku tvorbu.[69] Savjetuje se uporaba markera koji se jasno prikazuje na MR-u, mamografiji i UZV-u, a pri tome ne uzrokuje MR artefakte koji bi onemogućili interpretaciju nalaza. Marker se postavlja u središte lezije. Ukoliko se radi o leziji koja nema značajke tvorbe ili se radi o multifokalnom ili multicentričnom procesu potrebno je markirati sve patohistološki verificirane maligne lezije uz prethodni dogovor na multidisciplinarnom timu za dojke.

Radiološka obrada bolesnica s kliničkim nalazom mastitisa

Mastitis se odnosi na upalu parenhima dojke. Razlikujemo akutni mastitis (puerperalni mastitis i nepuerperalni mastitis), *plasma cell* mastitis (ektazija mliječnog kanala) i granulomatozni mastitis. Klinički će dojka biti tvrda na palpaciju, crvena i bolna, pri čemu može biti prisutno i uvlačenje bradavice te uvećanje limfnih čvorova u pazuhu. Mastitis može biti praćen febrilitetom, a u laboratorijskim nalazima porastom upalnih parametara.

U obradi bolesnica sa sumnjom na upalu tkiva dojke liječnik obiteljske medicine postavlja dijagnozu mastitisa i daje antibiotsku terapiju. U slučaju perzistiranja simptoma i/ili sumnje na postojanje upalne kolekcije savjetuje se učiniti UZV pregled dojki (1, A), a mamografski pregled ovisno o dobi i kliničkoj slici.[97] Kao komplikacija mastitisa može se razviti apsces. Preporučena metoda liječenja jest aspiracija upalne kolekcije pod UZV kontrolom, a aspirirani sadržaj potrebno je poslati na mikrobiološku analizu (1, A). UZV kontrola se izvodi svaka dva tjedna ili do nestanka simptoma. Aspiracija se može ponavljati više puta. Kirurška incizija i drenaža indicirana je u slučajevima ponavljajućih apscesa prethodno tretiranih aspiracijom.[98]

U žena s kliničkom slikom mastitisa izvan laktacije, kako bi se isključila maligna bolest preporučuje se učiniti mamografiju. Mamografiju treba međutim razmotriti i u dojilja kada se klinički tijek mastitisa produljuje. Savjetuje se mamografiju odgoditi do završetka akutne epizode mastitisa kad god je to moguće. Zbog bolnosti i neugode za bolesnicu, niži stupanj kompresije dojke koju žena može podnijeti može prikriti osnovnu leziju i imati utjecaj na interpretaciju mamograma. MR dojki nije indicirana pretraga i može se koristiti kao dijagnostička metoda za netipične kliničke slike. Primjerice, ako klinički simptomi ukazuju na inflamatorni karcinom, a ultrazvukom i/ili mamografijom se ne može prikazati tumor niti odrediti mjesto biopsije, potrebno je učiniti MR dojke (1, B).[99]

LITERATURA

1. *Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, ur.* World Cancer Report 2020, International Agency for Research on Cancer. Lyon; 2020.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten br. 42. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.
3. *Tomek R, Beketić Orešković L, Vrdoljak E, Soldić Ž, Podolski P, Pleština S i sur.* Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenja bolesnika oboljelih od invazivnog raka dojke. Liječ Vjesn. 2012;134:1–5.
4. *Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L.* European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document. Ann Oncol. 2008;19:614–22.
5. *Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P i sur.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J. 2008;336:924–6.
6. *Morán P, Chevalier M, Ten JI, Fernández Soto JM, Vañó E.* A survey of patient dose and clinical factors in a full-field digital mammography system. Radiat Prot Dosimetry. 2005;114 (1–3):375–9.
7. *Chevalier M, Morán P, Ten JI, Fernández Soto JM, Cepeda T, Vañó E.* Patient dose in digital mammography. Med Phys. 2004;31(9):2471–9.
8. *Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM Jr, Boone JM, ur.* The Essential Physics of Medical Imaging, 2nd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
9. *Prummel MV, Muradali D, Shumak R, Majpruz V, Brown P, Jiang H i sur.* Digital Compared with Screen-Film Mammography: Measures of Diagnostic Accuracy among Women Screened in the Ontario Breast Screening Program. Radiology. 2016;278(2):365–73.
10. *Chiarelli AM, Edwards SA, Prummel MV, Muradali D, Majpruz V, Done SJ i sur.* Digital compared with screen-film mammography: performance measures in concurrent cohorts within an organized breast screening program. Radiology. 2013;268(3):684–93.
11. *Pisano ED.* Digital Compared with Screen-Film Mammography: Measures of Diagnostic Accuracy among Women Screened in the Ontario Breast Screening Program – Evidence that Direct Radiography is Superior to Computed Radiography for Cancer Detection. Radiology. 2016; 278:311–2.
12. *Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, Kopans DB, Castleberry DE, Opsahl-Ong BH i sur.* Digital tomosynthesis in breast imaging. Radiology. 1997;205(2):399–406.
13. *Durand MA, Haas BM, Yao X, Geisel JL, Raghu M, Hooley RJ i sur.* Early clinical experience with digital breast tomosynthesis for screening mammography. Radiology. 2015;274(1): 85–92.
14. *McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, Tan KS, Heitjan DF, Schnall M i sur.* Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. J Natl Cancer Inst. 2014;106(11):dju316.
15. *Yun SJ, Ryu CW, Rhee SJ, Ryu JK, Oh JY.* Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2017;164(3):557–69.
16. *Destounis SV, Morgan R, Arieno A.* Screening for dense breasts: digital breast tomosynthesis. Am J Roentgenol. 2015; 204(2):261–4.
17. *Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delaloge S.* Contrast-enhanced digital mammography. Eur J Radiol. 2009;69(1):34–42.
18. *Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ.* Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. Radiology. 2003;229(1):261–8.
19. *Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, Nelemans PJ, van Engen RE, van Wylick E i sur.* Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. Eur Radiol. 2015;25(10):2813–20.
20. *Jeukens CR, Lalji UC, Meijer E, Bakija B, Theunissen R, Wildberger JE i sur.* Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. Invest Radiol. 2014;49(10):659–65.
21. *Tsigginou A, Gkali C, Chalazonitis A, Feida E, Vlachos DE, Zagouri F i sur.* Adding the power of iodinated contrast media to the credibility of mammography in breast cancer diagnosis. Br J Radiol. 2016;89(1067):20160397.
22. *James JR, Pavlicek W, Hanson JA, Boltz TF, Patel BK.* Breast Radiation Dose With CESM Compared With 2D FFDM and 3D Tomosynthesis Mammography. Am J Roentgenol. 2017; 208(2):362–72.
23. *Mori M, Akashi-Tanaka S, Suzuki S, Daniels MI, Watanabe C, Hirose M i sur.* Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to conventional full-field digital mammography in a population of women with dense breasts. Breast Cancer. 2017;24(1):104–10.
24. *Cheung YC, Lin YC, Wan YL, Yeow KM, Huang PC, Lo YF i sur.* Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. Eur Radiol. 2014;24(10):2394–403.
25. *Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F i sur.* Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI – clinical performance in a multi-reader evaluation. Eur Radiol. 2017;27 (7):2752–64.
26. *Bhimani C, Matta D, Roth RG, Liao L, Tinney E, Brill K i sur.* Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. Acad Radiol. 2017; 24(1):84–8.
27. *Phillips J, Miller MM, Mehta TS, Fein-Zachary V, Nathanson A, Hori W i sur.* Contrast-enhanced spectral mammography

(CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. Clin Imaging. 2017;42:193–7.
28. *Tardivel AM, Balleyguier C, Dunant A, Delaloge S, Mazouni C, Mathieu MC i sur.* Added Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Postscreening Assessment. Breast J. 2016;22(5):520–8.
29. *Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, Coriani C, Caffarri S, Sghedoni R i sur.* Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. Breast Cancer Res. 2017;19 (1):106.
30. *Covington MF, Pizzitola VJ, Lorans R, Pockaj BA, Northfelt DW, Appleton CM i sur.* The Future of Contrast-Enhanced Mammography. Am J Roentgenol. 2018;210(2):292–300.
31. *Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD, Hughes M, Gibbons GF, Rahbar K i sur.* Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. Eur J Radiol. 2017;97:37–43.
32. *Richter V, Hatterman V, Preibsch H, Bahrs SD, Hahn M, Nikolaou K i sur.* Contrast-enhanced spectral mammography in patients with MRI contraindications. Acta Radiol. 2018;59 (7):798–805.
33. *American College of Radiology.* ACR Practice Parameter for the Performance of a Breast Ultrasound Examination. ACR. org. Dostupno na: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/US-Breast.pdf?la=en. 2016 (Revised). Pristupljeno: 1. prosinca 2020.
34. *Cools-Lartigue J, Meterissian S.* Accuracy of Axillary Ultrasound in the Diagnosis of Nodal Metastasis in Invasive Breast Cancer: A Review. World J Surg 2021;36:46–54.
35. *Busilacchi P, Draghi F, Preda L, Ferranti C.* Has color Doppler a role in the evaluation of mammary lesions? J Ultrasound. 2012;15:93–8.
36. *Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK.* Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. Theranostics. 2017;7:1303–29.
37. *Farooq F, Mubarak S, Shaukat S, Khan N, Jafar K, Mahmood T i sur.* Value of Elastography in Differentiating Benign from Malignant Breast Lesions Keeping Histopathology as Gold Standard. Cureus. 2019;11(10):e5861.
38. *Youk JH, Gweon HM, Son EJ.* Shear-wave elastography in breast ultrasonography: the state of the art. Ultrasonography. 2017;36:300–9.
39. *Li Q, Hu M, Chen Z, Li C, Zhang X, Song Y i sur.* Meta-Analysis: Contrast-Enhanced Ultrasound Versus Conventional Ultrasound for Differentiation of Benign and Malignant Breast Lesions. Ultrasound Med Biol. 2018;44(5):919–929.
40. *Shin HJ, Kim HH, Cha JH, Park JH, Lee KE, Kim JH.* Automated ultrasound of the breast for diagnosis: interobserver agreement on lesion detection and characterization. Am J Roentgenol. 2011;197:747–54.
41. *Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P i sur.* Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. Eur J Surg Oncol. 2004; 30(5):501–7.
42. *Pinker K, Baltzer P, Bogner W, Leithner D, Trattnig S, Zaric O i sur.* Multiparametric MR Imaging with High-Resolution Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted Imaging at 7 T Improves the Assessment of Breast Tumors: A Feasibility Study. Radiology. 2015;276(2):360–70.
43. *Pinker K, Bickel H, Helbich TH, Gruber S, Dubsky P, Pluschnig U i sur.* Combined contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion-weighted imaging reading adapted to the "Breast Imaging Reporting and Data System" for multiparametric 3-T imaging of breast lesions. Eur Radiol. 2013; 23(7):1791–802.
44. *Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G i sur.* Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. Am J Roentgenol. 2004;183 (4):1149–57.
45. *Obdeijn IM, Tilanus-Linthorst MM, Spronk S, van Deurzen CH, de Monye C, Hunink MG i sur.* Preoperative breast MRI can reduce the rate of tumor-positive resection margins and reoperations in patients undergoing breast-conserving surgery. Am J Roentgenol. 2013;200(2):304–10.
46. *Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB.* Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. J Clin Oncol. 2014;32(22):2304–10.
47. *D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, ur.* ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. 5. izd. Reston: American College of Radiology; 2013.
48. *NCCN – National Comprehensive Cancer Network.* Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidlines) Breast Cancer. Version 6. 2020. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Pristupljeno: 1. prosinca 2020.
49. *Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R i sur.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.
50. *Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U i sur.* Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights Imaging. 2018; 9(4):449–61.
51. *Leddy R, Irshad A, Zerwas E, Mayes N, Armeson K, Abid M i sur.* Role of breast ultrasound and mammography in evaluating patients presenting with focal breast pain in the absence of a palpable lump. Breast J. 2013;19(6):582–9.
52. *Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L.* Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. Am J Roentgenol. 2013;200 (2):329–36.
53. *Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C i sur.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;81(24):1879–86.
54. *Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J i sur.* Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 1999;91(18):1541–8.
55. *Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C i sur.* Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia,

Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. Eur Radiol. 2017;27(7):2737–43.

56. *Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D i sur.* Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol. 2010;7(1):18–27.
57. *Siu AL.* U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2016;164:279–96.
58. *Giger ML, Inciardi MF, Edwards A, Papaioannou J, Drukker K, Jiang Y i sur.* Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer Screening of Women With Dense Breasts: Reader Study of Mammography-Negative and Mammography-Positive Cancers. Am J Roentgenol. 2016;206(6):1341–50.
59. *Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C i sur.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;81(24):1879–86.
60. *Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J i sur.* Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 1999;91(18):1541–8.
61. *Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA.* Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. J Am Coll Radiol. 2018;15:408–14.
62. *Greenwood HI, Freimanis RI, Carpentier BM, Joe BN.* Clinical Breast Magnetic Resonance Imaging: Technique, Indications, and Future Applications. Semin Ultrasound CT MR. 2018; 39:45–59.
63. *De Wilde RL, Devassy R, Torres-de la Roche LA, Krentel H, Tica V, Cezar C.* Guidance and Standards for Breast Cancer Care in Europe. J Obstetr Gynaecol India. 2020;70:330–6.
64. *Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM.* MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. Am J Roentgenol. 2000;175: 1577–84.
65. *Viehweg P, Heinig A, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH.* Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. Magn Res Mater Phys Biol Med. 1998; 7:141–52.
66. *Preda L, Villa G, Rizzo S, Bazzi L, Origgi D, Cassano E i sur.* Magnetic resonance mammography in the evaluation of recurrence at the prior lumpectomy site after conservative surgery and radiotherapy. Breast Cancer Res. 2006;8(5):R53.
67. *de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ.* Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. Eur J Cancer. 2006;42:351–6.
68. *National Cancer Institute Physician Data Query (PDQ).* Genetics of Breast and Ovarian Cancer. 2018. Dostupno na: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional. Pristupljeno: 1. prosinca 2020.
69. *Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PAT, Bernathova M i sur.* Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights Imaging. 2020;11(1):12.
70. *Kooistra B1, Wauters C, Strobbe L.* Indeterminate breast fine-needle aspiration: repeat aspiration or core needle biopsy? Ann Surg Oncol. 2009;16:281–4.
71. *Rubin C.* Guidance on screening and symptomatic breast imaging, 4. izd. 2019. Dostupno na: https://associationofbreastsurgery.org.uk/media/251901/guidance-on-screening-and-symptomatic-breast-imaging-4th-edition.pdf. Pristupljeno: 10. studenoga 2020.
72. *Rautiainen S, Masarwah A, Sudah M, Sutela A, Pelkonen O, Joukainen S i sur.* Axillary lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer: comparative accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy. Radiology. 2013;269(1):54–60.
73. *Mayo RC, Kalambo MJ, Parikh JR.* Preoperative localization of breast lesions: Current techniques. Clin Imaging. 2019;56:1–8.
74. *Hayes MK.* Update on Preoperative Breast Localization. Radiol Clin North Am. 2017;55:591–603.
75. *Mirjam CL, Douek M.* Ablative techniques for the treatment of benign and malignant breast tumours. J Ther Ultrasound. 2017;5:18.
76. *Li X, Gao H, Xu M, Wu Y, Gao D.* Breast papillary lesions diagnosed and treated using ultrasound-guided vacuum-assisted excision. BMC Surg. 2020;20:204.
77. *Shang QJ, Li N, Zhang MK, He Y, Liu G, Wang Zl.* Ultrasound-guided vacuum-assisted excisional biopsy to treat benign phyllodes tumors. Breast. 2020;49:242–5.
78. *Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C.* Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol. 2008;18(7):1307–18.
79. *Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ i sur.* Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010;46(8):1296–316.
80. *Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P i sur.* Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol. 2006;24(12):1940–9.
81. *Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H i sur.* Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol. 2007;18(12):1927–34.
82. *Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G i sur.* Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol. 2008;26(5):814–9.
83. *Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Dan Costa S, Gerber B i sur.* Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPARDUO trial. Ann Surg Oncol. 2006;13(11):1434–42.
84. *King TA, Morrow M.* Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. Rev Clin Oncol. 2015;12:335–43.
85. *Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N i sur.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164–72.
86. *Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A i sur.* Preoperative chemotherapy: updates of Na-

tional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2008;26(5):778–85.

87. *Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA i sur.* Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. J Clin Oncol. 2008;26(2):246–52.
88. *Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V i sur.* Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2007;25(28):4414–22.
89. *Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK i sur.* MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. Am J Roentgenol. 2018;210(6):1376–85.
90. *Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis S, van de Vijver MJ, Hannemann J, Muller SH i sur.* Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: initial results. Am J Roentgenol. 2008;191 (5):1331–8.
91. *Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A i sur.* Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. Br J Cancer. 2006;94(3):427–35.
92. *Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK i sur.* MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. Am J Roentgenol. 2018;210(6):1376–85.
93. *Marino MA, Helbich T, Baltzer P, Pinker-Domenig K.* Multiparametric MRI of the breast: A review. J Magn Res Imaging. 2018;47(2):301–315.
94. *Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA i sur.* Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Radiology. 2010;257(1):56–63.
95. *Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW.* Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. Magn Res Imaging. 2006;24(7):843–7.
96. *Kim SY, Cho N, Park IA, Kwon BR, Shin SU, Kim SY i sur.* Dynamic Contrast-enhanced Breast MRI for Evaluating Residual Tumor Size after Neoadjuvant Chemotherapy. Radiology. 2018;289(2):327–34.
97. *Kamal RM, Hamed ST, Salem DS.* Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. Breast J. 2009;15:367–80.
98. *Trop I, Dugas A, David J, El Khoury M, Boileau JF, Larouche N i sur.* Breast abscesses: evidence-based algorithms for diagnosis, management, and follow-up. Radiographics. 2011;31 (6):1683–99.
99. *Le-Petross HT, Cristofanilli M, Carkaci S, Krishnamurthy S, Jackson EF, Harrell RK i sur.* MRI features of inflammatory breast cancer. Am J Roentgenol. 2011;197(4):W769–76.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije i kontakti: zoricicletoja@gmail.com 091 7271041; kaiczvonimir@gmail.com 099 6460878;
mat.janec949.mm@gmail.com 091 5133793; brinarpeter@gmail.com 098 350108

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2022;144:15–31
https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-2

Smjernice | Guidelines

Kliničke smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom*

Clinical guidelines for diagnosis, management and follow-up of patients with eosinophilic esophagitis*

Marija Milićević[1,17,19], Pave Markoš[2,17]✉, Darija Vranešić Bender[3,13,18,20], Damir Aličić[4,12,17], Marko Banić[5,10,11,17,19], Neven Baršić[6,10,17], Ivan Bogadi[7,17], Mirjana Kalauz[2,10], Goran Poropat[8,11,17], Rosana Troskot Perić[9,14,15,16], Željko Krznarić[2,10,17,18,20]

[1] Internistička ambulanta, Dom zdravlja Zagreb zapad
[2] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Split
[5] Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava
[6] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Sestre milosrdnice
[7] Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica Merkur
[8] Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka
[9] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh
[10] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[11] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[12] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
[13] Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[14] Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci
[15] Sveučilište u Dubrovniku
[16] Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
[17] Hrvatsko gastroenterološko društvo
[18] Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora
[19] Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora
[20] Hrvatsko društvo nutricionista i dijetetičara

Deskriptori
EOZINOFILNI EZOFAGITIS – dijagnoza, patofiziologija, patologija, liječenje; SLUZNICA JEDNJAKA – patologija; EOZINOFILI – patologija; EZOFAGOSKOPIJA; GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba; DIJETOTERAPIJA – metode; STENOZA JEDNJAKA – liječenje; DILATACIJA – metode; TH2 STANICE – imunologija; CITOKINI – imunologija; PREPORUKE; SMJERNICE

SAŽETAK. Eozinofilni ezofagitis je kronična bolest posredovana putem Th2 obrasca imunosne reakcije, karakterizirana prisutnošću predominatno eozinofilnih upalnih promjena u jednjaku. Bolest je posredovana imuno/antigenim patofiziološkim putem, a za definiciju bolesti potrebno je prisustvo kliničkih simptoma i histoloških elemenata bolesti. Unatrag desetak godina bilježi se porast incidencije i prevalencije EoE, gdje prevalencija EoE varira, te u općoj populaciji iznosi 0,2–4/1000 u asimptomatskih bolesnika, dok kod simptomatskih bolesnika ona iznosi 5–6%. Smatra se da prevalencija u općoj populaciji iznosi 43 do 52/100000. Patofiziološki riječ je o poligenskoj bolesti u kojoj određeni citokini (IL-4, IL-5,IL-13, IL-14, TGF-β) igraju ključnu ulogu aktivirajući eotaksin-3 u sluznici jednjaka. Eotaksin-3 snažno privlači eozinofile u sluznicu jednjaka, a tako aktivirani eozinofili dovode do privlačenja drugih upalnih stanica, oslobađanja medijatora i nastanka bolesti. Histološki kriterij dijagnoze EoE je prisutnost više od 15 eozinofila prisutnih u vidnom polju bioptata sluznice jednjaka. Klinički, bolest se može manifestirati spektrom simptoma, od akutne impakcije hrane, disfagije, boli u žličici i žgaravice, a i nespecifični simptomi poput inapetencije ili povraćanja također se javljaju kod ovih bolesnika. Osnova liječenja ovih bolesnika temelji se na medikamentnom liječenju, dijetalnim preporukama i endoskopskoj dilataciji. Cilj ovih kliničkih smjernica jest prikazati preporučeni algoritam dijagnostike i liječenja eozinofilnog ezofagitisa.

Descriptors
EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS – diagnosis, pathology, physiopathology, therapy; ESOPHAGEAL MUCOSA – pathology; EOSINOPHILS – pathology;

SUMMARY. Eosinophilic esophagitis is a chronic, Th2-mediated disease characterized by the presence of predominantly eosinophilic inflammation in the esophagus. The disease is mediated by an immune or antigenic pathophysiological background, and the definition of the disease requires the presence of clinical symptoms and histological elements of the disease. Over the past ten years, there has been an increase in the incidence and

* Kliničke smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara / Clinical recommendations of Croatian Society of Clinical Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society of Mucosal Immunity Croatian Medical Association, Croatian Society of Gastroenterology and Croatian Society of Nutritionists and Dietitians

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Pave Markoš, dr. med.,
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: pave.markos@gmail.com

Primljeno 3. studenoga 2021., prihvaćeno 30. studenoga 2021.

ESOPHAGOSCOPY; GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use; INHIBITORS PROTON PUMP – therapeutic use; DIET THERAPY – methods; ESOPHAGEAL STENOSIS – therapy; DILATATION – methods; DIET THERAPY – methods; TH2 CELLS – immunology; CYTOKINES – immunology; ALGORITHMS; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

prevalence of EoE, where the prevalence of EoE varies, and in the general population is 0.2–4 / 1000 in asymptomatic patients, while in symptomatic patients it is 5–6%. The prevalence in the general population is considered to be 43 to 52/100000. Pathophysiologically, it is a polygenic disease in which certain cytokines (IL-4, IL-5, IL-13, IL-14 and TGF-β) play a key role by activating eotaxin-3 in the esophageal mucosa. Eotaxin-3 strongly attracts eosinophils into the esophageal mucosa, and thus activated eosinophils lead to the attraction of other inflammatory cells, the release of mediators and the onset of disease. The histological criterion for the diagnosis of EoE is the presence of more than 15 eosinophils present in the visual field of esophageal mucosal biopsies. Clinically, the disease can manifest itself by a spectrum of symptoms, from acute food impaction, dysphagia, epigastric pain and heartburn, and nonspecific symptoms such as incontinence or vomiting also occur in these patients. The basis of treatment of these patients is based on drug therapy, dietary recommendations and endoscopic dilatation. Thea im of these clinical recommendations is to present the pathway of diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis.

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična bolest posredovana putem Th2 obrasca imunosne reakcije karakterizirana prisutnošću predominantno eozinofilnih upalnih promjena u jednjaku. Prvi konsenzus o dijagnostici i terapiji EoE objavljen je 2007. godine, prema kojemu je EoE kliničko-patološko stanje, što znači da su za dijagnozu bolesti potrebni klinički i histološki kriteriji. Eozinofilna upala karakterizirana je prisutnošću više od 15 eozinofila u jednom vidnom polju (veliko vidno povećanje x 400 – VVP, engl. *high-power field* – HPF) histološkog uzorka bioptirane sluznice jednjaka. Bolest je povezana sa simptomima u gornjem probavnom sustavu koji se mijenjaju s dobi i mogu uključivati fibrostenotičke komplikacije.[1] Prepoznat je kompleksan odnos između EoE, gastroezofagealne refluksne bolesti jednjaka (GERB-a) i eozinofilije, te u nekih bolesnika istovremeno nalazimo EoE i GERB. Posljednjih desetak godina bilježi se porast incidencije i prevalencije EoE, gdje prevalencija EoE varira te kod simptomatskih bolesnika iznosi 5 – 6%. Smatra se da prevalencija u općoj populaciji iznosi 43 do 52/100.000.[2] U nastanak i biološki tijek bolesti uključeni su višestruki patogenetski činitelji: (epi)genško naslijeđe (uključivši rasu i spol), susret s alergenima u ranom djetinjstvu, promjene mikrobiote jednjaka, narušena barijera sluznice, pojačano nakupljanje i aktivacija eozinofila u sluznici jednjaka te remodeliranje sluznice uz nastanak ezofagealne fibroze i striktura u kroničnoj, poglavito neadekvatno liječenoj i slabo kontroliranoj bolesti.[3]

Najčešći okidač EoE jest ekspozicija određenom alergenu, a bolest dobro odgovara na terapiju eliminacijskom dijetom i topičkim glukokortikoidima. Postoji više predisponirajućih faktora za razvoj EoE kao što su spol, rasa i prisutnost druge alergijske bolesti u istog pojedinca.[3] Velike kohortne studije pokazuju da je oko 70% bolesnika s EoE muškog spola, a također oko 70% bolesnika ima pozitivnu anamnezu druge alergijske bolesti.[4] EoE se danas dijagnosticira na svim kontinentima, a zabilježena je velika varijabilnost u pojavnosti bolesti ovisno o rasi. Više od 90% bolesnika s EoE u Sjedinjenim Američkim Državama su bijele rase.[5] Patogeneza EoE nije do kraja razjašnjena, a istražuju se genetski i okolišni čimbenici koji doprinose bolesti, ali također i promjene na staničnoj i molekularnoj razini. Uspoređujući mikrobiom bolesnika s EoE i zdravih pojedinaca pokazana je povećana koncentracija *Proteobacteriae* u bolesnika s aktivnim EoE, dok je u zdravih osoba povećan broj *Streptococusa*.[6] U literaturi se opisuje i povezanost infekcije virusom *herpes simplex* s EoE.[7] Zanimljiva je i činjenica da je značajano smanjenje incidencije infekcije *Helicobacter pylori* u posljednjih nekoliko desetljeća vremenski povezano s porastom incidencije EoE. To se može tumačiti činjenicom da infekcija *Helicobater pylori* polarizira imunosni odgovor prema staničnom tipu Th1, dok njegova odsutnost daje „prednost" imunosnom obrascu Th2 koji pogoduje razvoju EoE.[8–12]

Molekularna patogeneza EoE

U posljednjih nekoliko desetljeća bilježi se značajan porast incidencije alergijskih i imunosni posredovanih bolesti. EoE je kao zaseban entitet, odvojen od GERB-a, prepoznat krajem devedestih godina prošlog stoljeća.[13] Definicija EoE utvrđena je 2011. godine u vidu revidiranog konsenzusa za pedijatrijsku populaciju. U tom dokumentu EoE je definiran kao kronična, imunosno ili antigenski posredovana bolest, karakterizirana prisutnošću kliničkih simptoma povezanih s disfunkcijom jednjaka kao i histološki predominantno eozinofilnom upalom.[4]

Tijekom prethodna dva desetljeća intenzivno se istražuje poligenska etiologija alergijskih i imunosno posredovanih bolesti. Rezultati tih istraživanja govore o specifičnom ezofagealnom transkriptomu koji karakterizira EoE i na taj ga način kao posebni entitet jasno odjeljuje od gastroezofagealne refluksne bolesti. Genetička istraživanja primjenom metode identifikacije gena – kandidata, odnosno prepoznavanja gena – pristupnika (engl. *candidate-gene identification*) i istraživanja široke genske povezanosti (engl. *genome-wide association studies* – GWAS) ukazala su na više gena koji imaju značajnu ulogu u nastanku i biološkom tijeku EoE. Navedena skupina gena uključuje *FLG* (gen za filagrin – FLG), *TSLP* (gen za timusni stromalni lim-

fopoetin – TSLP), *CAPN14* (gen za Calpain 14 – CAPN14) te gene *EMSY*, *LRRC32*, *STAT6* i *ANKDR27*.[14] U patogenezi EoE presudan događaj predstavlja interakcija navedenog transkriptoma i činitelja okoliša u ranom djetinjstvu i važno je napomenuti kako su geni *CCL26* (koji kodira eotaksin-3, potentni kemoatraktant i činitelj aktivacije eozinofila) i *CAPN14* (koji kodira CAPN14) podložni epigenetskoj regulaciji.[14] EoE karakterizira povećana incidencija unutar istih obitelji, prvenstveno kod braće (64 puta veći rizik u odnosu na opću populaciju), jednojajčanih (58% podudarnosti) i dvojajčanih blizanaca (36% podudarnosti), a učestalost bolesti također je veća kod roditelja bolesnika s EoE. Uz gensku sklonost, činitelji okoliša i epigenetski čimbenici zbog sličnih uvjeta života u istoj obitelji svakako doprinose povećanoj obiteljskoj pojavnosti bolesti.[14,15,16] Najvažniji lokus u transkriptomu EoE jest 1q21 koji šifrira epidermalnu diferencijaciju, povezanu s gubitkom epitelnih stanica i oslabljenom funkcijom ezofagealne barijere. Genetička istraživanja (GWAS) su identificirala *TSLP* (gen za timusni stromalni limfopoetin) kao glavni gen EoE. TSLP se oslobađa u aktiviranim epitelnim stanicama i igra važnu ulogu u promicanju Th2-obrasca imunosne reakcije i diferencijaciji limfocita T. Razina TSLP je značajno povišena u bolesnika s alergijskim bolestima, uključivši i EoE. Gen *CAPN14* koji kodira stvaranje CAPN14, proteolitičkog enzima karakterističnog za jednjak, reguliran je djelovanjem IL-13. Eozinofilni transkriptom pogoduje razvoju alergijske i eozinofilne upale u jednjaku i neki od spomenutih gena također su aktivni u nastanku drugih alergijskih bolesti.[17–19] Sukladno navedenom, u bolesnika s EoE bilježi se povećana učestalost sezonskih alergija, nutritivnih alergija, atopijskog dermatitisa i astme.[14]

Godine 2001. Straumann i sur. prvi opisuju hiperekspresiju citokina Th2 u jednjaku bolesnika s EoE.[20] Aktivacija citokina Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) potvrđena je u životinjskom i ljudskom modelu. IL-13 je prepoznat u regulaciji epidermalne diferencijacije kože, a novije studije s liječenjem antitijelima anti-IL-13 pokazuju rezultate u vidu smanjenja eozinofilije u jednjaku, smanjenja upalnih parametara kao i simptoma disfagije u bolesnika s EoE.[21] Navedeni ključni citokini stimuliraju proizvodnju eotaksina-3 u sluznici jednjaka, a eotaksin-3 je snažan kemokin koji regrutira eozinofile u sluznici jednjaka.[16] Prepoznata je uloga TGF-β u patogenezi EoE te je utvrđeno da TGF-β u uvjetima *in vitro* može izazvati kontrakciju glatke muskulature jednjaka. Ekspresija TGF-β je povećana u bolesnika s EoE i povezana je s povišenom ekspresijom periostina koji potpomaže ulazak eozinofila u tkivo. Periostin stimulira ekspresiju TSLP, glavnog regulatora alergijskih upalnih zbivanja.[22–24] U imunosnu reakciju, specifičnu za EoE citokine koji su karakteristični za Th2-obrazac reakcije koji stvaraju patogeni izvršni limfociti Th2 (engl. *pathogenic effector Th2 cells* – peTh2) i u imunološke mehanizme uključena su protutijela IgG4, urođene limfatičke stanice tipa 2 (engl. *innate lyphoid cells type 2* – ILC2) i specifične stanice – prirodni ubojice (engl. *invariant natural killer cells* – iNKT cells) te sluznički mastociti tipa 9 (engl. *mucosal mast cells type 9* – MMC9).[14]

Važna uloga crijevne mikobiote dokazana je u drugim alergijskim bolestima i intenzivno se istražuje uloga disbioze sluznice jednjaka u nastanku i biološkom tijeku EoE. Rana primjena antibiotika kao i porod carskim rezom usmjeruje imunosnu reakciju ka obrascu Th2, koja je povezana s povećanom sklonošću za razvoj EoE u pedijatrijskoj populaciji. Spomenuta dva činitelja – primjena antibiotika u ranoj dobi i porod carskim rezom – odgovorna su i za povećanu sklonost nastanku atopijskih bolesti kao i upalnih bolesti crijeva.[25–28]

Eozinofilna migracija i aktivacija

Epitel sluznice jednjaka građen je kao višeslojni neorožnjeni pločasti epitel koji ne sadrži keratin (*stratum corneum*). U normalnoj, zdravoj sluznici jednjaka ne nalaze se eozinofilni leukociti i prisutnost eozinofila u sluznici jednjaka predstavlja patološki nalaz. Genski i stanični mehanizmi koji potpomažu patološko nakupljanje eozinofila u sluznici jednjaka bolesnika s EoE bili su predmetom brojnih istraživanja. Blanchard i sur. identificirali su gen *CCL26* kao gen koji pokazuje najvišu ekspresiju u tkivu jednjaka bolesnika s EoE.[17] Eozinofili nastaju iz hematopoetske matične stanice u koštanoj srži i pod djelovanjem IL-5 bivaju isplavljeni u cirkulaciju kao cirkulirajući eozinofili. Citokin IL-13 koji nastaje djelovanjem ILC2 potiče upalne monocite u sluznici jednjaka na lučenje eotaksina-3 koji snažno privlači eozinofile iz cirkulacije djelujući na CCR3, površinsku molekulu na eozinofilima. Periostin je također direktno aktiviran putem IL-13 te promovira eozinofilnu adhezivnost.[24] Transmigracija eozinofila kroz stijenku krvne žile u tkivo sluznice jednjaka omogućena je interakcijom integrinskih molekula na membrani eozinofila (prvenstveno α4β7) i vaskularnih adresina na endotelnim stanicama krvne žile (prvenstveno MAdCAM1). Istraživanja također bilježe povećanu ekspresiju integrinskih molekula CD31 i CD18 na membrani eozinofila i vaskularnog adresina VCAM1 u sluznici jednjaka bolesnika s EoE. Nakon uspješne transmigracije eozinofili postaju tkivni eozinofili u sluznici jednjaka i aktivirani su djelovanjem citokina Th2 i u bolesnika s EoE bilježi se pojačano stvaranje i nakupljanje proteina u eozinofilnim granulama. U nastanku EoE djeluju produkti aktiviranih eozinofila kao što su: glavni bazični protein (engl. *major basic protein* – MBP), neurotoksin (engl. *eosinophil-derived*

Tablica 1. Definicija snage dokaza
Table 1. Definition of the strength of evidence

Oznaka / Label	Snaga dokaza / The power of evidence
Ia	Dokaz na temelju metaanaliza randomiziranih kliničkih studija / Evidence based on meta-analysis of randomized clinical studies
Ib	Dokaz na temelju barem jedne randomizirane studije / Evidence based on at least one randomized study
IIa	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / Evidence based on at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kvazieksperimentalne studije / Evidence based on at least one well-designed quasi-experimental study
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao što su komparativne, korelacijske studije ili prikazi slučaja / Evidence based on a well-designed non-experimental descriptive study, such as comparative, correlation, or case reports
IV	Dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta / Evidence based on reports of expert meetings or based on the clinical experience of recognized experts

neurotoxin – EDN), eozinofilni kationski protein (engl. *eosinophil cationic protein* – ECP) te eozinofilna peroksidaza (EPO). Poznato je da eozinofilni neurotoksin aktivira dendritičke stanice koje promoviraju imunosni odgovor Th2. ECP povećava permeabilnost membrane, eozinofilna peroksidaza perpetuira staničnо oštećenje, dok MBP dovodi do disrupcije epitelijalne barijere.[29–33]

Važno je istaknuti da je u patogenezi EoE izrazito važna i disfunkcionalna sluznička barijera koja je karakterizirana povećanom propusnošću za alergene i potiče bolest u genski predodređenom okolišu. Remodeliranje sluznice uz nastanak ezofagealne fibroze i striktura može nastati u u kroničnoj, prvenstveno neadekvatno liječenoj i slabo kontroliranoj bolesti.[3]

Povezanost eozinofilnog ezofagitisa s drugim atopijskim i sistemskim bolestima

EoE je rijetka bolest, no učestalo se javlja udružena s drugim atopijskim i sistemskim bolestima. Najčešće se javlja zajedno s alergijskim bolestima te je poznato da oko 70% bolesnika s EoE ima pozitivnu anamnezu druge alergijske bolesti. Za povezanost EoE s celijakijom i upalnim bolestima crijeva za sada nema čvrstih znanstvenih dokaza. U zadnjih desetak godina istraživanja bilježe povezanost EoE sa sistemskim bolestima vezivnoga tkiva kao što su Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom i Loeys-Dietzov sindrom. Abonia i sur. prikazali su kohortu od 42 bolesnika u kojoj su koegzistirali EoE i jedan od sindroma bolesti vezivnog tkiva. Dokazan je osam puta povećan rizik nastanka EoE u bolesnika koji imaju sistemsku bolest vezivnog tkiva. EoE je povezan s povećanom ekspresijom IL-13, čija ekspresija dovodi do smanjenja aktivnosti gena *FLG* koji kodira filagrin, proizvod koji regulira epitelnu barijeru. *FLG* je genski lokus čvrsto povezan s razvojem atopijskog dermatitisa i s obzirom na ulogu u regulaciji epitelne barijere sudjeluje i u razvoju drugih alergijskih bolesti. Gubitak funkcije ovoga gena dovodi do povećane incidencije EoE u atopijskih i neatopijskih bolesnika. EoE je povezan i s drugim sindromima poput PTEN hamartoma sindroma (PHTS), hiper-IgE sindroma te SAM sindroma. EoE je također povezan s Nethertonovim sindromom, koji je uzrokovan autosomno dominantnom mutacijom inhibitora proteaze SPINK5 koja je normalno prisutna u koži. Također EoE može biti povezan i s drugim autoimunosnim bolestima kao što su Hashimotov tiroiditis, reumatoidni artritis, celijakija, multipla skleroza te Sjögrenov sindrom.[34]

Ciljevi i način rada

Ovaj rad predstavlja kliničke smjernice za dijagnostiku, praćenje i liječenje bolesnika s EoE nastale zajedničkim radom članova Hrvatskog društva za kliničku prehranu i Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara te Hrvatskog gastroenterološkog društva. Radna skupina koju su činili internisti gastroenterolozi te klinički nutricionist, posebno upućeni u liječenje bolesnika s EoE, izradila je kliničke upute za dijagnostiku, praćenje i liječenje bolesnika s EoE. Izrada uputa temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine. Svjesni nužnosti definiranja kliničkih smjernica za dijagnostiku, praćenje i liječenje EoE, osnovali smo radnu skupinu i organizirali izradu smjernica. Autori su uz potporu gore navedenih stručnih društava organizirali izradu smjernica koje predstavljamo u ovom tekstu. Smjernice su izrađene da bi upozorile na specifičnosti dijagnostičkog postupka i liječenja bolesnika s EoE. Radna verzija smjernica prikazana je 25. travnja 2021. godine u Zagrebu. Konačni tekst revidiran je u travnju i svibnju 2021., uz prihva-

Tablica 2. Definicija razina dokaza
Table 2. Definition of levels of evidence

Oznaka / Label	Razina dokaza / Level of evidence
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje (snaga dokaza la, lb). / It requires at least one randomized controlled study as part of a good quality literature covering a specific area. (Strength of evidence la, lb)
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja (snaga dokaza lla, llb, lll). / Requires a well-designed, not necessarily randomized study from a specific area. (Strength of evidence lla, llb, lll)
C	Zahtijeva dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta. Pokazuje nedostatak izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete (snaga dokaza lV). / It requires evidence based on reports of expert meetings or based on the clinical experience of recognized experts. It shows a lack of directly applicable good quality clinical studies. (Strength of evidence lV)
GPP	*Good practice points*. Preporučena najbolja klinička praksa temeljem iskustva radne skupine. / *Good practice points*. Recommended best clinical practice based on working group experience.

ćanje primjedaba članova radne skupine. U završnoj, otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 28. svibnja 2021., sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkoga zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza *Medline*, EMBASE i *Cochrane Library* te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade Kliničke upute za dijagnostiku, praćenje i liječenje bolesnika s EoE. Zaključci su prikazani u skladu s metodologijom GRADE kao snaga dokaza te razina preporuke radne skupine. Definicija snage dokaza (engl. *statement of evidence*) i stupnja preporuke (engl. *grade of recommendation*) koje su se koristile u ovim kliničkim uputama preuzete su iz *US Agency for Health Care Policy and Research* i prikazane su u tablicama 1 i 2, a pridružena im je i kategorija GPP (engl. *good practice points*), odnosno preporučena najbolja klinička praksa temeljem iskustva radne skupine. Smjernice su kreirane i stupnjevane u četiri razine (A/B/0/GPP) te su prikazane u tablici 7 kao zaključci smjernica. Sve smjernice nisu isključivo temeljene na kliničkim dokazima, nego su nastale kao rezultat procesa konsenzusa autora ovih smjernica. Također, snaga preporuke izražena je kao postotak slaganja autora u procesu konsenzusa koji je činio sastavni dio rada na smjernicama.

Dijagnostički postupci u postavljanju dijagnoze i praćenju bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom

Simptomi

Dijagnoza EoE se postavlja na osnovi kombinacije kliničkih simptoma te endoskopskog i histološkog nalaza. Razvoj kliničkih simptoma varira ovisno o progresiji bolesti iz upalne u fibrostenotičku fazu, a većinom se odnosi na simptome poremećaja funkcije jednjaka: najčešći simptomi u odraslih su otežano gutanje (70 – 80%), impakcija (bolus) hrane (35 – 55%), žgaravica, regurgitacije i bol u prsima, a kod djece odbijanje hrane, nenapredovanje na težini, povraćanje i bolovi u trbuhu (tablica 3). Obiteljska anamneza EoE ili impakcije hrane te osobna anamneza atopijskih bolesti (astma, atopijski dermatitis, alergije na hranu) moraju povisiti sumnju na EoE.[35] Simptomi EoE mogu biti klinički jasni, ali dio tegoba može biti i posljedica kompenzatornih mehanizama kojima se bolesnik „bori" protiv bolesti. U tom smislu razvijeni su i sistemi bodovanja simptoma od koji je najpoznatiji *EoE activity index*[36,37] kojim se detektira učestalost, intenzitet i trajanje disfagije, učestalost impakcije hrane, vrijeme potrebno da se pojede normalan obrok, pojava bolova

Tablica 3. Simptomi eozinofilnog ezofagitisa u djece i odraslih
Table 3. Clinical manifestations of eosinophilic esophagitis

Djeca / Children	Odrasli / Adults
Nenapredovanje na težini / Failure to thrive	Otežano gutanje/bolus hrane / Dysphagia for solids
Teškoće s hranjenjem / Feeding difficulties	Bol u prsištu / Retrosternal pain
Mučnina i povraćanje / Nausea and vomiting	Izbjegavanje krute hrane / Avoiding solid foods
Bol u trbuhu / Abdominal pain	Izbjegavanje uzimanja hrane u društvu / Solid food refusal in public
Žgaravice / Retrosternal burning	Polagano uzimanje hrane / Slower eating
Izbirljivost u prehrani / Food refusal	Žgaravice / Retrosternal burning/pyrosis

tokom uzimanja hrane, pojava „sporog hranjenja", detaljnog i dugotrajnog žvakanja te odbijanja hrane.

Endoskopske pretrage

Endoskopske promjene se klasificiraju putem *EREFS score* koji uzima u obzir pet endoskopskih karakteristika: edem sluznice, prstenove (rings), eksudat, linearne brazde (engl. *furrows*) te strikture (tablica 4).[38] Slično

Tablica 4. *EoE endoscopic reference score* – EREFS
Table 4. "EoE endoscopic reference score" – EREFS

EDEM (gubitak vaskulature) / EDEMA (loss of vascular markings) Grade 0: krvne žile zamućene, ali vidljive / Grade 0: distinct vascularity Grade 1: izostanak vizualizacije krvnih žila / Grade 1: decreased or absent vascularity
PRSTENOVI (*rings* – trahealizacija) / RINGS (trachealization) Grade 0: nema / Grade 0: none Grade 1: blago izraženi (nabori) / Grade 1: mild (ridges) Grade 2: umjereno izraženi (prstenovi) / Grade 2: moderate (distinct rings) Grade 3: značajno izraženi (prstenovi koji čine lumen jednjaka neprohodnim za endoskop) / Grade 3: severe (scope can not pass)
EKSUDAT (bijeli plakovi) / EXUDATE (white plaques) Grade 0: nema / Grade 0: none Grade 1: blago izraženi (do 10% površine) / Grade 1: mild (< 10% surface area) Grade 2: značajno izraženi (više od 10% površine) / Grade 2: severe (> 10% surface area)
VERTIKALNE PRUGE *(furrows)* / FURROWS (vertical lines) Grade 0: nema / Grade 0: none Grade 1: blago izražene / Grade 1: mild Grade 2: jako izražene i duboke / Grade 2: severe (depth)
STENOZA / STRICTURE Grade 0: nema / Grade 0: absent Grade 1: prisutna / Grade 1: present

kao i kod simptoma, endoskopski nalaz varira kod djece i odraslih tako da se kod djece većinom uočavaju edem, eksudati i plitke brazde, a kod odraslih češće postoje znakovi fibroze – duže vertikalne brazde, prstenovi i strikture. S obzirom na bolje prepoznavanje endoskopskih karakteristika bolesti, tek u manje od 5% bolesnika s EoE ne uočavaju se nikakve promjene na sluznici jednjaka.[38] *EREFS score* trenutno služi kao jedina endoskopska klasifikacija za postavljanje dijagnoze i endoskopsko praćenje bolesti jer pokazuje dobru reproducibilnost te podudarnost među endoskopičarima.[39,40] Međutim, unatoč određenim istraživanjima i dalje nije jasno dokazano da endoskopski nalaz i *EREFS score* direktno prate histološku i kliničku aktivnost bolesti ili da se mogu upotrebljavati za definiciju remisije bolesti.[41,42]

Bioptičko uzorkovanje

Biopsije se uzimaju klasičnim forceps-kliještima na minimalno dvjema razinama jednjaka (distalno oko 2 – 4 cm iznad spoja E-G, srednji i eventualno proksimalni dio jednjaka). Treba uzeti najmanje 6 biopsija (svi uzorci se mogu staviti u istu bočicu) iz različitih segmenata jednjaka, a pogotovo s mjesta najizraženijih endoskopskih promjena, čime se znatno povećava dijagnostička osjetljivost.[43–45] U slučaju kliničke sumnje na EoE, čak i uz uredan izgled sluznice jednjaka, treba poštovati gore navedeni protokol uzimanja biopsija (najmanje 6 uzoraka na najmanje dvjema razinama). Također se sugerira uzimanje rutinskih biopsija želuca i dvanaesnika (posebno kod djece) radi isključenja eozinofilnog gastroenteritisa.[46–47] Pri izvođenju kontrolnih ezofagogastroduodenoskopija u smislu praćenja bolesnika nakon uvedene terapije i ocjene remisije/relapsa, protokol biopsija treba biti isti kao gore navedeni.

Histologija

Prihvaćeni histološki kriterij za dijagnozu EoE jest 15 eozinofila/*high power field* (0,3 mm^2) ili oko 60 eozinofila po mm^2 [48–50] koji daje osjetljivost od 100% te specifičnost od 96% u dijagnozi EoE.[51] Osim broja eozinofila, histološki nalaz kod EoE može uključivati i

Tablica 5. Diferencijalna dijagnoza (stanja povezana s eozinofilijom jednjaka)
Table 5. Differential diagnosis (diseases connected with esophageal eosinophilia)

Eozinofilni ezofagitis / Eosinophilic esophagitis
Eozinofilni gastritis, gastroenteritis ili kolitis povezan sa zahvaćanjem jednjaka / Eosinophilic gastritis, enteritis or colitis with esophageal involvement
Gastroezofagealna refluksna bolest / Gastroesophageal reflux disease
Ahalazija i ostali poremećaji motiliteta jednjaka / Achalasia and motility disorders
Hipereozinofilni sindrom / Hypereosinophilic syndrome
Crohnova bolest sa zahvaćanjem jednjaka / Crohn's disease of the esophagus
Infekcije (gljivična, virusna) / Infections (virus, thrush)
Bolesti vezivnog tkiva/sindromi hipermobilnosti / Connective tissue disorders/hypermobility syndrome
Autoimunosne bolesti i vaskulitisi / Autoimmune diseases and vasculitis
Dermatološke bolesti sa zahvaćanjem jednjaka (pemfigus) / Dermatological disease with esophageal involvement (pemphigus)
Hipersenzitivne reakcije na lijekove / Hypersensitive drug reactions
„Pill" – ezofagitis / "Pill" – esophagitis
GVHD

sljedeće pojave: hiperplaziju bazalnog sloja, eozinofilne apscese, proširene interstanične prostore, promjene površnog epitela, diskeratotične epitelne stanice te fibrozu lamine proprije.[52]

Parametar 15 eozinofila/VVP dijelom je i proizvoljan, tako da je uvijek nužno kliničko prosuđivanje kod graničnih vrijednosti broja eozinofila uz adekvatnu kliničku sliku EoE ili povišenog broja eozinofila u asimptomatskih pacijenata. U svakom slučaju sugerira se komunikacija s nadležnim patologom, posebno kod graničnih nalaza.

Svi bolesnici s povišenim brojem eozinofila (>15/VVP) moraju biti evaluirani i za druge uzroke ezofagealne eozinofilije (tablica 5) kod kojih ipak najčešće nema dodatne kliničke slike disfunkcije jednjaka i diferencijalno dijagnostički se relativno lako razlikuju.

Ostale dijagnostičke pretrage

U kliničkoj praksi trenutno se niti jedan neinvazivni biomarker nije pokazao dovoljno osjetljiv za dijagnozu i praćenje bolesti niti za razlikovanje aktivne ili inaktivne bolesti.[53–56] Od minimalno invazivnih procedura, *String test* i *Cytosponge* (kojima se dobiva citološki obrisak jednjaka) pokazuju adekvatnu korelaciju s histološkim nalazom te su se pokazali dobrima u razlikovanju aktivne bolesti i remisije.[57,58] U Hrvatskoj nažalost nisu dostupni.

Kontrastni prikaz jednjaka (barij-ezofagogram), iako većinom opsolentna metoda, kod EoE ima znatno veću osjetljivost od endoskopije u detekciji strikture jednjaka. Endoskopija ima osjetljivost tek od 25% u detekciji striktura jednjaka širine oko 13 mm[59] te se kontrastnim ezofagogramom mogu bolje definirati i uočiti strikture koje bi objasnile disfagiju, unatoč normalnom prolasku endoskopa kroz jednjak. Ezofagogram se također mora učiniti kod uskih, rigidnih stenoza neprohodnih za endoskop, radi definiranja dužine stenoze i planiranja dilatacije.

Praćenje bolesnika

Simptomi EoE ne prate adekvatno histološku aktivnost bolesti, tako da je i dalje biopsija uz histologiju glavni parametar praćenja tijeka bolesti. Procjena aktivnosti bolesti uključuje *patient-reported outcome* (PRO) što obuhvaća simptome i kvalitetu života, *clinicians-reported outcome* (ClinRo) i objektivne parametre (laboratorijski nalazi, endoskopija i histologija).[60] Kod odraslih osoba, aktivnost EoE se procjenjuje uz pomoć *Eosinophilic Esophagitis Activity Index* (EesAI) kojim se kvantificira problem uzimanja hrane određene konzistencije te modifikacije koje bolesnik vrši prilikom uzimanja određene hrane.[37] Međutim, zadnja istraživanja nisu pokazala adekvatnu vrijednost navedenog indeksa u predviđanju histološke ili endoskopske remisije.[36] Stoga se biološka aktivnost bolesti ne može predviđati isključivo kliničkim simptomima.

Prirodni tijek bolesti

Neliječeni EoE predstavlja progresivnu bolest koja rezultira trajnom upalom te posljedično remodeliranjem jednjaka u smislu pojave fibroze i striktura jednjaka. Trajanje neliječene bolesti, usko vezano i sa zakašnjelim postavljanjem dijagnoze, predstavlja glavni čimbenik rizika za remodeliranje jednjaka. Dokazana je veza između trajanja bolesti te objektivne širine jednjaka – neliječena bolest tijekom petnaestak godina rezultira smanjenjem lumena jednjaka na manje od 10 mm, dok u slučaju kada se dijagnoza postavi nakon pet godina i počne liječiti, lumen jednjaka većinom ostaje veći od 17 mm širine.[61] Neliječeni EoE znatno utječe na kvalitetu života te psihosocijalne prilagodbe djece i njihovih obitelji, uzrokujući anksioznost, poremećaj spavanja, depresiju i poteškoće u školi.[62,63] Također, i kod djece i kod odraslih, kvaliteta života je znatno lošija u slučaju trajne biološke aktivnosti bolesti te perzistentnih simptoma.[64]

Terapija eozinofilnog ezofagitisa

Terapijski ciljevi u liječenju bolesnika s EoE jesu kontrola eozinofilije jednjaka i upale te posljedično kontrola simptoma i prevencija formiranja stenoza.

Kontrola eozinofilije jednjaka najvažniji je terapijski cilj, s obzirom na to da su upalne i fibrozne komponente EoE uzrokovane toksičnim djelovanjem degranulacije eozinofila. Samo u malog broja bolesnika uspiju se u potpunosti eliminirati eozinofili iz jednjaka, tako da bi klinički realan cilj trebao biti manje od 15 eozinofila/VVP.

Kontrola remodeliranja i stvaranja fibroze dugoročni je cilj u smislu prevencije stvaranja stenoza jednjaka. Dokazano je da održavanje broja eozinofila na manje od 15/VVP ima direktni učinak prevencije stvaranja fibroze[65] te da neliječena bolest u trajanju dvadesetak godina ima rizik stvaranja stenoze skoro u 85% bolesnika.[66]

Kontrolu simptoma je lakše postići kod djece i mlađih bolesnika, budući da dominira upalna komponenta bolesti koja dobro reagira na farmakološku terapiju. Kod odraslih, zbog razvoja fibrostenotičnih promjena te posljedično učestalih bolusa hrane i izražene disfagije, ranije ćemo se odlučiti na dilataciju u kombinaciji s nastavkom farmakoterapije.

Primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) u indukciji i održavanju remisije EoE

Terapija inhibitorima protonske pumpe (IPP) dovodi do kliničke i histološke remisije u dijela bolesnika s EoE. Do sada je provedeno niz studija od kojih je prva, prospektivna, 2011. godine u odraslih bolesnika pokazala 50-postotnu remisiju nakon 8 tjedana terapije.[67] Nakon toga, veći broj dvostruko slijepih i prospektiv-

nih studija pokazao je remisiju od 33% do 36% kada je histološki odgovor definiran kao broj eozinofila manji od 5/VVP te 50 – 57% kada je histološka remisija definirana kao broj eozinofila manji od 15/VVP.[68–71] Također, jasno je dokazano da je klinički odgovor na terapiju IPP-ovima značajno veći kod bolesnika koji imaju dokumentirani EoE i GERB, nego kod onih koji imaju urednu pH-metriju (70% naspram 29%).[72] Metaanaliza koja je uključivala 33 studije s više od 600 bolesnika pokazala je da je stupanj histološke remisije (broj eozinofila definiran ispod 15/VVP) oko 50%, dok je klinički odgovor postignut u 60% bolesnika. Nije bilo razlike s obzirom na dob bolesnika, vrstu studije i vrstu IPP-a, ali je pokazano da je remisija postignuta češće kada su upotrebljavane dvostruke doze IPP-a te kod bolesnika s patološkom pH-metrijom.[73]

Po prekidu terapije IPP-om, simptomi i eozinofilija jednjaka tipično se vraćaju u periodu od 3 – 6 mjeseci. Kod bolesnika koji su imali adekvatan odgovor na terapiju IPP-ovima, dugotrajna terapija može imati učinak na održavanje remisije, iako doze lijeka i duljina trajanja terapije održavanja još nisu definirane. Dok nema definiranih dokaza, razuman pristup bio bi održavanje terapije IPP-om u najnižoj dozi koja kontrolira subjektivne tegobe. U tom smislu provedena je jedna studija sa 75 pacijenata kojom se pokazalo da je većina bolesnika (73%) ostala u histološkoj remisiji i više od godinu dana održavanjem doze IPP-a na najnižoj dozi koja je regulirala kliničke simptome bolesti.[74]

Primjena topičkih glukokortikoida u indukciji i održavanju remisije EoE

Topički glukokortikoidi pokazuju učinkovitost za postizanje kliničke i histološke remisije u pedijatrijskoj i adultnoj populaciji. Velik broj provedenih studija sumiran je u metaanalizama[75–77] koje su potvrdile učinkovitost topičkih glukokortikoida u indukciji remisije EoE. Razlike u postotku remisije ovisile su o uključnim kriterijima, vrsti lijeka (flutikazon/budesonid), dozi, trajanju terapije, načinu aplikacije lijeka i definiciji histološke remisije; međutim, u usporedbi s placebom, remisija je većinom postignuta u više od dvije trećine bolesnika. Što se tiče načina aplikacije, najvažnija studija je usporedba orodisperzibilne tablete i inhalacije budesonida te je pokazala da se stupanj remisije kod orodisperzibilne tablete postiže u 64% bolesnika naspram 27% kod inhalacije.[78] Jasno je dokazano da stupanj histološke remisije izravno korelira s kontaktom lijeka i sluznice. Kod bolesnika koji su uvedeni u remisiju topičkim glukokortikoidom, dugotrajna terapija nižom dozom lijeka u određenog će broja bolesnika održavati histološku i kliničku remisiju. U tom smislu provedena je samo jedna dvostruko slijepa studija koja je usporedila terapiju održavanja budesonidom u dozi od 0,5 mg naspram placeba te je nakon godinu dana praćenja oko 36% bolesnika bilo u kompletnoj histološkoj i kliničkoj remisiji uz terapiju budesonidom, dok u grupi s placebom niti jedan bolesnik nije ostao u remisiji.[79] Napominje se da je niska doza održavanja budesonida u ovoj studiji vjerojatno podcijenila dugoročno koristan učinak terapije. Kod djece je učinak dugotrajne terapije topičkim budesonidom bolji te pokazuje održavanje remisije u tri četvrtine bolesnika nakon dvije godine praćenja.[80]

Sigurnost topičkih glukokortikoida

Topički glukokortikoidi imaju odličan sigurnosni profil, bez ozbiljnih nuspojava. Najčešće prijavljena nuspojava jest kandidijaza jednjaka koja se javlja općenito u manje od 10% bolesnika. U većini dvostruko slijepih studija koje su uspoređivale topičke steroide i placebo nije bilo statistički značajnih nuspojava osim kandidijaze jednjaka koja se javlja u 5 – 26% slučajeva u liječenju akutne bolesti te u do 5% bolesnika kod terapije održavanja.[78,81,82] Kandidijaza jednjaka bila je kod svih bolesnika asimptomatska i dijagnosticirala se isključivo prilikom izvođenja kontrolnih endoskopija u smislu praćenja bolesti. Utjecaj topičkih glukokortikoida na sistemske vrijednosti kortizola u plazmi dokazao se samo u jednoj studiji kod djece u 10% bolesnika i to isključivo kod uzimanja peroralnog flutikazona u dozi preko 440 μcg u trajanju dužem od 6 mjeseci u kontinuitetu,[83] međutim bez ikakavih kliničkih znakova razvoja adrenalne insuficijencije.

Primjena sistemskih glukokortikoida u terapiji EoE

Sistemski glukokortikoidi se ne preporučuju u liječenju bolesnika s EoE. Do sada je provedena samo jedna dvostruko slijepa studija u djece koja je uspoređivala djelotvornost sistemskih glukokortikoida (prednizon 1 mg/kg 2x dnevno) naspram lokalne terapije (flutikazon 110 do 220 ug dnevno).[83] Oba lijeka su dovela do adekvatne histološke i kliničke remisije nakon 4 tjedna terapije, ali sa znatnim sistemskim nuspojavama (u 40% bolesnika koji su primali peroralnu terapiju), dok je jedina nuspojava lokalnog glukokortikoida bila oralna kandidijaza u 15% bolesnika. Iako je studija provedena na dječjoj populaciji, sličnosti patogeneze i kliničke slike u djece i odraslih podržavaju preporuku da sistemski glukokortikoidi nisu indicirani za liječenje EoE ni kod adultne populacije. Studija koja bi ispitivala učinkovitost sistemske terapije kod bolesnika refrakternih na lokalne glukokortikoide još nije provedena te je potencijalna korist sistemskih glukokortikoida u toj situaciji još nepoznata.

Terapija održavanja bolesnika s EoE

S obzirom na to da još nema adekvatnih podataka iz metaanaliza, dugotrajna terapija IPP-om, dijetom ili

topičkim glukokortikoidima za sada djeluje kao razumna opcija, međutim riječ je još o odluci koja se temelji većinom na subjektivnoj procjeni te dijelom i na odluci bolesnika. Ograničeni podatci te nejasnoće prirodnog tijeka bolesti čine potrebu dugotrajne terapije održavanja još upitnom te ista mora biti balansirana i razvojem kliničke slike u smislu učestalosti povrata simptoma. Načelno, kliničke situacije u kojima bi bilo razumno nastaviti s dugotrajnom terapijom održavanja naznačene su u tablici 6.

Tablica 6. Bolesnici koji su potencijalni kandidati za dugotrajno održavanje farmakološkom terapijom
Table 6. Potential candidates for long term pharmacology treatment

Jednjak uskog promjera / Narrow caliber esophagus
Simptomatska i endoskopska progresija prema stenozi jednjaka / Symptomatic and endoscopic progression to esophageal stenosis
Brzi povratak subjektivnih tegoba bez terapije / Fast clinical relapse without treatment
Ponavljane impakcije bolusa hrane / Repeated food bolus impactions
Bolesnici s komorbiditetima za koje učestale endoskopije i dilatacije predstavljaju rizik / Patients with comorbidities (repeated endoscopy and dilatations presents high risk)
Prethodna spontana ili dilatacijom izazvana perforacija jednjaka / Previous spontaneous or iatrogenic esophageal perforation
Putovanja u regije gdje impakcija hrane uzrokuje veći rizik (npr. slaba dostupnost endoskopije) / Travel to regions where food bolus impaction poses higher risk (low endoscopy availability)

Dilatacija jednjaka u bolesnika s EoE

Endoskopska dilatacija poboljšava simptome disfagije u 75% odraslih bolesnika s reduciranim lumenom jednjaka, bez utjecaja na histologiju i upalu jednjaka. Uspješnost dilatacije većinom je analizirana u retrospektivnim studijama koje su obuhvaćene velikom metaanalizom[84] u 525 bolesnika kod kojih je provedeno 990 dilatacija s poboljšanjem u 75% bolesnika, ali s varijabilnim trajanjem kliničkog efekta. Uspješnost dilatacije nije ovisila o tehnici (baloni ili bužije), a u samo tri studije[85–87] uspio se u kontroli održati lumen jednjaka veći od 13 mm. Endoskopska dilatacija kod EoE sigurna je procedura s opisanim komplikacijama koje su u skladu s komplikacijama dilatacije jednjaka i kod bilo koje druge etiologije stenoze (perforacija 0,3%, ozbiljno krvarenje 0,1%, smrtnost 0%).[84] Postproceduralna bolnost u prsnom košu očekivana je odmah nakon dilatacije (75% bolesnika), a duboke laceracije sluznice jednjaka nisu nuspojave, već očekivan efekt dilatacije jednjaka.[84] Iako su stenoze prisutne kod većeg broja bolesnika s EoE, sama prisutnost stenoza ne znači nužno da će bolesnik bolje odgovoriti na dilataciju, s obzirom na to da su stenoze dijelom i posljedica upalne komponente bolesti koja bolje odgovara na farmakološku terapiju. U nekoliko retrospektivnih studija dokazana je manja potreba za dilatacijom kod bolesnika uspješno liječenih farmakoterapijom, čak i u slučaju endoskopski opisanih stenoza jednjaka.[88]

Algoritam liječenja (odabir prve linije liječenja)

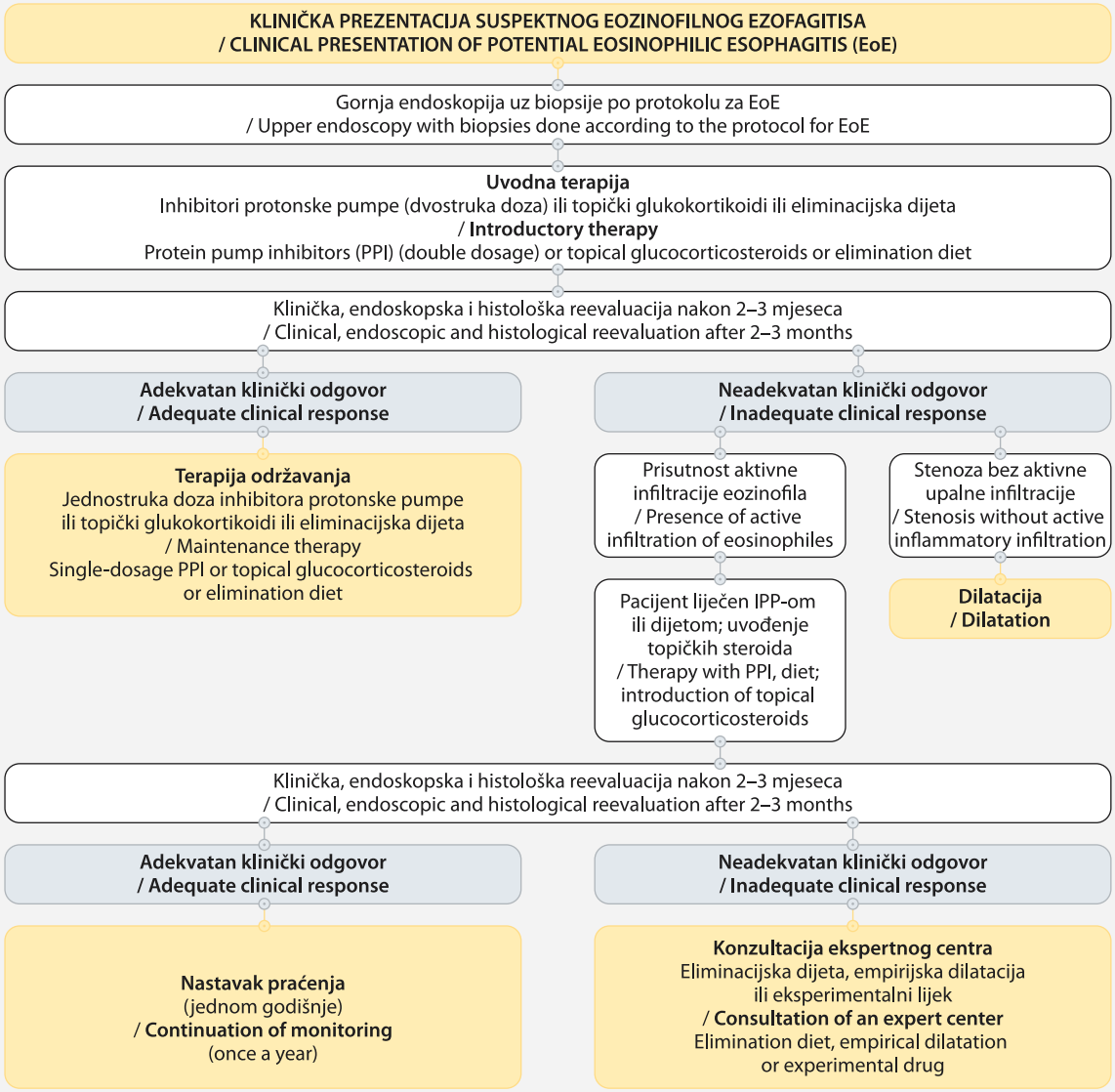
Dijeta ili inhibitori protonske pumpe ili topički glukokortikoidi mogu biti odabrani kao prva linija liječenja bolesnika s EoE. Odabir terapije mora biti raspravljen s bolesnikom, što ovisi dijelom i o mogućnostima provođenja dijetnih mjera, a bolesnik mora biti upoznat s uspješnosti i nuspojavama farmakoterapije. Također, prilikom odabira farmakološke terapije u obzir treba uzeti i višestruko veću cijenu topičkih glukokortikoida u usporedbi s inhibitorima protonske pumpe. Terapija može biti i promijenjena u procesu liječenja, posebno u slučaju nedakvatnog odgovora na prvu liniju. Uspješnost bilo koje terapije treba biti dokazana kliničkim praćenjem te kontrolnom endoskopijom uz biopsije za 6–12 tjedana. Endoskopska dilatacija većinom nije prva metoda liječenja, ali se može koristiti u slučaju neadekvatnog odgovora na farmakološku terapiju ili dijetoterapiju u bolesnika sa uskim jednjakom i ponavljanim impakcijama bolusa hrane. Preporučeni algoritam liječenja prikazan je na slici 1.

Novi lijekovi

Upotreba anti-interleukina 5 (anti-IL-5), anti-interleukina 4 (anti-IL-4) i anti-interleukina 13 (anti-IL-13) trenutno se ne preporučuje u rutinskoj kliničkoj praksi, već jedino u kontekstu kliničkih studija.[89–92] Liječenje anti-IgE terapijom nije rezultiralo smanjenjem broja eozinofila niti kliničkim poboljšanjem.[93] Imunomodulatori (azatioprin, merkaptopurin), anti-TNF terapija te montelukast trenutno se jedino koriste u kliničkim istraživanjima. Manji broj retrospektivno provedenih studija na malom broju bolesnika većinom nije jasno dokazao histološko niti kliničko poboljšanje na primjenu spomenutih lijekova.[94–96]

Prehrana u terapiji EoE

Isključivanje prehrambenih antigena predstavlja učinkovitu terapijsku opciju prve linije koja se koristi za indukciju i održavanje simptomatske, histološke i endoskopske remisije. Tri temeljne strategije dijetoterapije jesu: „ciljana“ eliminacijska dijeta temeljena na alergološkom testiranju, iskustvena eliminacijska dijeta i elementarna dijeta.[97] Sva tri predložena dijetna modela imaju svoje prednosti i mane, izazovni su i bilježe slabu adherenciju, međutim, često se prati njihova vrlo visoka učinkovitost u populaciji oboljelih od EoE, posebice kad je riječ o iskustvenoj eliminacijskoj



Slika 1. Dijagnostičko-terapijski algoritam za eozinofilni ezofagitis
Figure 1. Diagnostic and therapy algorithm for eosinophilic esophagitis

dijeti i elementarnoj dijeti.[98] Kod uvođenja dijete i praćenja bolesnika nužno je osigurati kontinuiranu nutritivnu skrb kliničkog nutricionista, kako bi se pospješila suradljivost i adherencija.

Uloga testiranja na nutritivne alergene u kreiranju eliminacijskih dijeta

Povezanost EoE i atopijskih bolesti nesumnjivo postoji, budući da je učestalost ekcema, astme i rinitisa znatno veća u ovoj skupini bolesnika. Unatoč tomu, nema dokaza da je atopija čimbenik rizika za razvoj EoE, iako se tradicionalno EoE razmatrao kao specifičan oblik alergije na hranu.[99]

Prije dijagnoze EoE prati se alergija na hranu u 50 – 60% slučajeva.[100–102] Većina bolesnika s EoE ima alergije na inhalatorne i/ili prehrambene alergene dijagnosticirane mjerenjem serumskih IgE protutijela ili kožnim ubodnim testovima.[103] Manji dio oboljelih nema prateće atopijske bolesti. Bez obzira na postojanje ili nepostojanje prileže će atopije, obje skupine bolesnika mogu imati dobar odgovor na uvođenje eliminacijske dijete.[104,105]

Uslijed jasne povezanosti alergija na hranu i EoE mogli bismo zaključiti da uvođenju specifične eliminacijske dijete trebaju prethoditi alergološki testovi, no tome nije tako. Korištenje testova poput određivanja Ig-E protutijela, kožnih ubodnih testova ili atopijskih *patch*-testova u svrhu uvođenja dijete temeljene na eliminaciji alergena iz prehrane inducira histološku remisiju u manje od jedne trećine bolesnika.[106]

U studijama[107,108] promatrana je uspješnost „ciljanih" eliminacijskih dijeta temeljenih na mjerenju Ig-E protutijela odnosno kombinaciji kožnih i krvnih alergoloških testova. Oba pristupa pokazala su vrlo slab utjecaj na histološku remisiju u oboljelih od EoE. Točnost trenutno dostupnih testova za detekciju alergija jest ograničena te se smatra kako nisu dovoljno učinkoviti u otkrivanju namirnica odgovornih za EoE. Na tragu tih znanstvenih dokaza, smjernice stručnih društava ne preporučuju alergološko testiranje u svrhu detekcije namirnica koje uzrokuju pogoršanje simptoma u oboljelih od EoE.[109,110]

Eliminacijske dijete

Temeljni nutritivni principi u dijetoterapiji EoE jesu eliminacijska dijeta šest namirnica (engl. *Six-Food Elimination Diet*, SFED) te eliminacija četiriju ili dviju namirnica (engl. *Four-Food Elimination Diet*, FFED; *Two-Food Elimination Diet*, TFED), u svrhu indukcije histološke remisije.

Prema SFED-u, šest namirnica, ili točnije, skupina namirnica koje je potrebno eliminirati iz prehrane jesu kravlje mlijeko, pšenica, jaje, soja, kikiriki i orašasti plodovi, riba i plodovi mora. Svaka pojedina skupina namirnica zatim se ponovno uvodi u prehranu jedna za drugom u razmacima od 8 tjedana. Endoskopske pretrage obavljaju se oko 8 tjedana nakon ponovnog uvođenja svake nove skupine namirnica. Prvi put je učinkovitost SFED-a dokazana 2006. godine na pedijatrijskoj populaciji, a histološka remisija postignuta je čak u 74% bolesnika.[111] Kasnije provedene studije pokazale su sličnu učinkovitost i na drugim dobnim skupinama bolesnika.[104,105,112] Metaanaliza sedam opservacijskih studija iznjedrila je vrlo homogene rezultate učinkovitosti SFED-a te je stopa histološke remisije iznosila 72% i u pedijatrijskoj i u adultnoj populaciji.[106,113]

Ipak, isključivanje šest skupina namirnica iz prehrane predstavlja značajnu dijetnu restrikciju. Nakon isključivanja namirnica potrebno je vršiti višestruke endoskopske pretrage nakon ponovnog uvođenja pojedine namirnice, što limitira učinkovitost, adherenciju i reproducibilnost ovoga dijetnog modela. Adherencija bolesnika na eliminacijskim dijetama često nije zadovoljavajuća, međutim, istraživanja pokazuju da ih rado preporučuju drugim bolesnicima s EoE.[114]

Nakon SFED-a razvijeni su i jednostavniji, manje restriktivni dijetni modeli – eliminacijska dijeta četiri namirnice (engl. *Four-Food Elimination Diet*, FFED) i eliminacijska dijeta dvije namirnice (engl. *Two-Food Elimination Diet*, TFED).

Eliminacijska dijeta četiri namirnice razvijena je temeljem promatranja učinkovitosti eliminacijske dijete šest namirnica te je utvrđeno da kod većine bolesnika tegobe izaziva jedna ili dvije namirnice, odnosno skupine namirnica.[104,105,113,115] Orašasti plodovi te riba i morski plodovi najrjeđe su izazivali simptome u oboljelih. Stoga je kreirana FFED koja se temelji na eliminaciji kravljeg mlijeka i mliječnih proizvoda, jaja, pšenice i glutenskih žitarica te soje i mahunarki.[115] Prva prospektivna multicentrična studija pokazala je učinkovitost FFED-a od 54% u populaciji odraslih bolesnika.[108] Najčešći prehrambeni okidači bili su kravlje mlijeko i pšenica.[116]

Stoga se sve više prakticira tzv. *step-up* pristup, odnosno inicijalno eliminiranje jedne ili dviju namirnica (kravljeg mlijeka i glutenskih žitarica) i postupno proširivanje restrikcija u prehrani u onih bolesnika koji ne odgovaraju na isključivanje jedne ili dviju namirnica.[117–119] U usporedbi s *top-down* pristupom koji podrazumijeva inicijalno uvođenje SFED-a i multiple endoskopske pretrage, *step-up* pristup zahtijeva znatno manju potrebu za endoskopskim pretragama, skraćuje vrijeme potrebno za dijagnostiku te se izbjegavaju nepotrebne dijetne restrikcije. Nadalje, rano prepoznavanje bolesnika koji imaju manji broj prehrambenih okidača može olakšati selekciju najboljih kandidata za dugoročnu dijetoterapiju bez potrebe primjene farmakoterapije.[117]

Dugoročno izbjegavanje namirnica koje djeluju kao okidači za simptome EoE može rezultirati kliničkom i histološkom remisijom te znatno manjom potrebom za terapijom lijekovima. Snažna preporuka za bolesnike s EoE treba biti dugoročno ustrajanje na eliminaciji spornih namirnica koje su identificirane iskustveno uz pomoć ranije spomenutih eliminacijskih dijeta i endoskopije.[120,121]

Ovaj princip nije značajnije dokumentiran u literaturi, no postoji nekoliko studija[104,105] koje su pokazale da bolesnici koji u potpunosti dugoročno eliminiraju iz prehrane sporne namirnice mogu biti u potpunosti asimptomatski i s histološkom remisijom potvrđenom biopsijama jednjaka tijekom razdoblja od tri godine i bez potrebe za terapijom lijekovima.

Elementarna dijeta

Iako je primjena elementarne dijete koja se temelji na korištenju potpuno hidroliziranih monomernih enteralnih pripravaka prvi dijetni princip koji je općenito ukazao na uspješnost dijetoterapije u EoE, danas se koristi kao posljednja terapijska opcija. Nakon izostanka odgovora na terapiju lijekovima i eliminacijske dijete, može se razmatrati elementarna dijeta. Rane studije pokazale su da elementarna dijeta inducira histološku remisiju u čak do 90% pedijatrijske i adultne populacije s EoE.[13,109] Pritom je elementarna dijeta provođena barem šest tjedana u kontinuitetu, a temeljila se na primjeni monomernih enteralnih pripravaka koji sadrže proteine isključivo na bazi aminokiselina uz eliminaciju sve druge hrane. U odrasloj populaciji,

Tablica 7. Zaključci smjernica
Table 7. Conclusions of the Guidelines

SMJERNICE / GUIDELINES	Razina dokaza / Level of evidence	Snaga preporuke / Strength of recommendation
Najčešći simptomi u odraslih jesu disfagija za krutu hranu, impakcija bolusa hrane te bolovi u prsima nevezani sa uzimanjem hrane. / The most common symptoms in adult patients are dysphagia to solid foods, bolus impaction and chest pain unconnected to food intake.	A	75%
Potrebno je uzeti najmanje 6 biopsija s različitih razina jednjaka te s mjesta endoskopski najizraženijih promjena. / At least 6 biopsies at different levels of oesophagus should be taken and at positions with endoscopically most severe changes.	A	100%
Temeljni histološki kriterij za dijagnozu EoE jest postojanje više od 15 eozinofila/VVP. / Basic histological criterium for the diagnosis of EoE is existence of more than 15 eosinophiles per high power field.	A	100%
Terapijom inhibitorima protonske pumpe postiže se endoskopska i histološka remisija u 30–50% bolesnika. / PPI therapy induces endoscopic and histological remission in 30 – 50 % of patients.	A	75%
Bolesnicima koji su postigli remisiju terapijom inhibitorima protonske pumpe preporučuje se nastaviti s istom terapijom u održavanju remisije. / For the patients that achieved remission with PPI it is recommended to continue with the same therapy in order to maintain remission.	B	75%
Sistemski glukokortikoidi nisu terapija izbora u liječenju bolesnika s EoE. / Systemic glucocorticosteroids are not a therapy of choice in management of the patients with EoE.	A	100%
Topički steroidi su učinkoviti u postizanju histološke remisije u bolesnika s EoE u više od dvije trećine bolesnika. / Topical glucocorticosteroids are effective in induction of histologic remission in more than two thirds of patients with EoE.	A	75%
Dugotrajna terapija topičkim steroidima je korisna u održavanju remisije u dijela bolesnika koji su uvedeni u remisiju istom inicijalnom terapijom. / Long term therapy with topical glucocrticosteroids is useful in mainteinance of remission in some of the patients that have achieved remission with the same initial therapy.	B	100%
Endoskopska dilatacija poboljšava simptome disfagije u ¾ bolesnika kod kojih je reduciran lumen jednjaka. / Endoscopic dilatation improves symptoms of dysphagia in 75% of the patients with reduced lumen of oesophagus.	B	100%
Endoskopska dilatacija je sigurna metoda s rizikom perforacije manjim od 1%. / Endoscopic dilatation is a safe method with the risk of perforation less than 1%.	B	75 %
Iskustvene eliminacijske dijete su najučinkovitija nefarmakološka terapijska opcija prve linije za sve dobne skupine bolesnika s EoE. / Empiric elimination diets are the most efficient non-pharmacologic option of first line therapy for patients of all ages.	B	100%
Eliminacijska dijeta temeljena na alergološkom testiranju nema prednost nad iskustvenim eliminacijskim dijetama. / Elimination diet based on allergy testing does not have advantage over empiric elimination diets.	C	100%
Elementarna dijeta preporučuje se tek u slučaju neadekvatnog odgovora na sve terapijske opcije. / Elemental diet is recommended in case of inadequate response to all therapy options.	C	100%
Uvođenje i provođenje dijete potrebno je vršiti uz savjetovanje s kliničkim nutricionistom u svrhu bolje nutritivne kvalitete i adherencije bolesnika. / Induction and conduction of diet therapy should be done in consultation with clinical nutritionist/dietitian in order to achieve better nutritional quality and adherence of the patients' adherence.	GPP	100%

histološka remisija se postiže prosječno nakon dva tjedna primjene elementarne dijete.[122–124]

Iako nedostaju prave randomizirane kliničke studije, metaanaliza objavljena 2014. godine[106] pokazala je da je ukupna učinkovitost u indukciji histološke remisije uz pomoć elementarne dijete u opservacijskim studijama 90,8%, bez značajnih varijacija u različitim dobnim skupinama.

Potencijalni nedostatci i prepreke u provedbi elementarne dijete jesu slaba adherencija i loša palatabilnost monomernih enteralnih pripravaka.[124] Potpuno ustezanje od konzumacije uobičajene hrane može biti vrlo izazovno za brojne bolesnike, posebno uzmemo li u obzir utjecaj koji zajedničko objedovanje ima na kvalitetu života bolesnika.[125,126]

Nadalje, na hrvatskom tržištu i Listi lijekova HZZO-a ne postoje monomerni (elementarni) enteralni pripravci temeljeni na aminokiselinama namijenjeni adultnoj populaciji, a dostupni su isključivo monomerni pedijatrijski pripravci. Iako se smatra da su oligomerni pripravci temeljeni na peptidima jednako učinkoviti kao monomerni u raznim gastroenterološkim dijagnozama u odraslih bolesnika, nije jasno je li tomu tako i kod EoE. Dodatno, elementarni pripravci obično su znatno skuplji od standardnih enteralnih pripravaka. Stoga možemo zaključiti da postoje brojne prepreke u provedbi elementarne dijete u bolesnika s EoE.

Nutritivna potpora kod disfagije

Disfagija je pojam koji opisuje smetnje gutanja ili otežano gutanje. Ona nastaje zbog smetnji u prolazu tekuće ili krute hrane, ili obiju, iz ždrijela u želudac. Brojni su uzroci disfagije koja može biti orofaringealna ili ezofagealna.[127] EoE je jedan od čestih uzroka disfagije, a dijagnosticira se u polovice odraslih bolesnika s ezofagealnom impakcijom hrane. Također, kod mnogih bolesnika javlja se i odinofagija ili bolnost prilikom gutanja.

Temelj prehrane kod disfagije u bolesnika s EoE jest priprema blage, kuhane i mekane hrane, u obliku pirea, pudinga ili kaše i izbjegavanje krute i suhe hrane koja se lako može zaglaviti poput sirove jabuke, mrkve, mesa i mesnih prerađevina, prženih krumpira, kruha i dvopeka. Također, kod odinofagije, bolove pogoršava sva kruta, suha, pržena, pohana, hrapava i pikantna hrana te se treba izostaviti iz prehrane. Uz izbjegavanje alergenih namirnica, temelj dijete kod disfagije treba biti i adekvatno temperirana dijeta promijenjene konzistencije koja ne sadrži nadražujuće i jake začine.

Naposljetku, ali ne najmanje važno, treba naglasiti kako EoE može imati snažan utjecaj na kvalitetu života i psihosocijalne prilagodbe te se mogu javiti smetnje poput anksioznosti, poremećaja sna i depresivnih stanja.[64,128]

Anksioznost u ovih bolesnika proizlazi iz brige o dugoročnim posljedicama bolesti, straha od progresije bolesti te dugoročne primjene lijekova, kao i prakticiranja restriktivnih dijeta, disfagije ili poremećaja gutanja i straha od gušenja, što značajno utječe na socijalne interakcije.[128]

LITERATURA

1. *Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE i sur.* Eosinophiilic esophagitis in children and adults; a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology. 2007;133: 1342–63.
2. *Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB.* Systemic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:712–9.
3. *O'Shea Kelly M, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT i sur.* Pathophysiology of eosiniphilic esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):333–345.
4. *Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA i sur.* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:3–20.
5. *Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I i sur.* Pediatric and adult eosinophiilic esophagitis: similarities and differences. Allergy. 2012;67:477–90.
6. *Dellon ES.* The esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2016;151:364–5.
7. *Zimmermann D, Criblez DH, Dellon ES, Bussmann C, Pfeifer D, Froh M i sur.* Acute Herpes Simplex Viral Esophagitis Occurring in 5 Immunocompetent Individuals with Eosinophilic Esophagitis. Am Coll Gastroenterol Case Rep J. 2016;3(3): 165–8.
8. *Sonnenberg A, Dellon ES, Turner KO, Genta RM.* The influence of Helicobacter pylori on the ethnic distribution of esophageal eosinophilia. Helicobacter. 2017;22(3). doi: 10.1111/hel.12370.
9. *Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH i sur.* Inverse association of esophageal eosinophilia with Helicobacter pylori based on analysis of a US pathology database. Gastroenterology. 2011;141(5):1586–92.
10. *Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S i sur.* Case-control study of association of eosinophilic gastrointestinal disorders with Helicobacter pylori infection in Japan. J Clin Biochem Nutr. 2013;53(1):60–2.
11. *von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehlke S i sur.* Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(7):825–30.
12. *Chen Y, Blaser MJ.* Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. Arch Intern Med. 2007;167:821–7
13. *Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA.* Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. Gastroenterology. 1995;109(5):1503–12.
14. *Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Lui K, Rochman M, Kaufman K i sur.* Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. Nat Genet. 2014;46:895–900.
15. *Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H i sur.* Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2014;134 (5):1084–1092.e1.
16. *Lim EJ, LU TX, Blanchard C, Rothenberg ME.* Epigenetic regulation of the IL-13-induced human eotaxin-3 gene by CREB-binding protein-mediated histone 3 acetylation. J Biol Chem. 2011;286:13193–204.
17. *Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP i sur.* Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. J Clin Invest. 2006;116(2):536–47.
18. *Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX i sur.* IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(6):1292–300.
19. *Sherrill JD, Kc K, Wu D, Djukic Z, Caldwell JM, Stucke EM i sur.* Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier

function and immune responses in eosinophilic esophagitis. Mucosal Immunol. 2014;7(3):718–29.

20. *Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU.* Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a Th2-type allergic inflammatory response. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:954–61.
21. *Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I i sur.* Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:500–7.
22. *Abonia JP, Franciosi JP, Rothenberg ME.* TGF-beta1: Mediator of a feedback loop in eosinophilic esophagitis – or should we really say mascocytic esophagitis? J Allergy Clin Immunol. 2010;126:1205–7.
23. *Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, Rea BA, Masterson JC, Mukkada V i sur.* Eosinophilic esophagitis: epithelial mesencymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. J Allergy Clin Immunol. 2012;129: 1387–96.
24. *Blanchard C, Mingler MK, McBride M, Putnam PE, Collins MH, Chang G i sur.* Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. Mucosal Immunol. 2008;1:289–96.
25. *Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES.* Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57: 67–71.
26. *Radano MC, Yuan Q, Katz A, Fleming JT, Kubala S, Shreffler W i sur.* Cesarean section and antibiotic use found to be associated with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(4):475–477.e1.
27. *Slae E, Persad R, Leung AJ, Gabr R, Brocks D, Huynh HQ.* Role of environmental factors in the development of pediatric eosinophilic esophagitris. Dig Dis Sci. 2015;60:3364–72.
28. *Jensen ET, Bertelsen RJ.* Assessing early life factors for eosinophilic esophagitis: Lessons from other allergic diseases. Curr Treat Options Gastroenterol. 2016;14:39–50.
29. *Rothenberg ME, Hogan SP.* The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006;24:147–74.
30. *Yang D, Chen Q, Su SB, Zhang P, Kurosaka K, Caspi RR i sur.* Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. J Exp Med. 2008 Jan 21;205 (1):79–90.
31. *Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D.* Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. Respir Res. 2011;12:10.
32. *Subbarao G, Rosenman MB, Ohnuki L, Georgelas A, Davis M, Fitzgerald JF i sur.* Exploring potential noninvasive biomarkers in eosinophilic esophagitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Dec;53(6):651–8.
33. *Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, Hosford L, Harris R, Fernando SD i sur.* Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. Gut. 2015; 64(8):1236–47.
34. *Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA i sur.* High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:378–386.
35. *Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N i sur.* Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018;155(4): 1022–1033.e10.
36. *Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R i sur.* Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults with Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2016;150(3): 581–590.e4.
37. *Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E i sur.* Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2014;147(6):1255–66.e21.
38. *Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013;62(4):489–95.
39. *Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia R, Woosley JT i sur.* Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14 (1):31–9.
40. *van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, van Lent AU, Bekkali NL, Takkenberg RB i sur.* Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. Endoscopy. 2014; 46(12):1049–55.
41. *van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ.* The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(11):1714–1722.
42. *Rodríguez-Sánchez J, Barrio-Andrés J, Nantes Castillejo O, Valdivieso-Cortazar E, Pérez-Martínez I, Boumidi A i sur.* The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(2):300–9.
43. *Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, Croffie JM, Collins MH.* Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? Gastrointest Endosc. 1997;45(6):485–9.
44. *Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU.* Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. Digestion. 2004;70(2):109–16.
45. *Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease LF 3rd, Boynton K i sur.* Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(12):1288–95.
46. *Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH i sur.* Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58:107–18.
47. *Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, Wechsler JB, Kagalwalla AF, Brown JB.* Utility of Gastric and Duodenal Biopsies During Follow-up Endoscopy in Children with Eosinophilic Esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):399–403.
48. *Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ.* Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2007;102(10): 2300–13.
49. *Peery AF, Shaheen NJ, Dellon ES.* Practice patterns for the evaluation and treatment of eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:1373–82.

50. *Sperry SLW, Shaheen NJ, Dellon ES.* Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. Am J Gastroenterol 2011;106:824–832.
51. *Mueller S, Neureiter D, Aigner T, Stolte M.* Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. Histopathology. 2008;53(6):676–84.
52. *Collins MH.* Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43:257–268.
53. *Schlag C, Miehlke S, Heiseke A, Brockow K, Krug A, von Arnim U i sur.* Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(9):1122–30.
54. *Min SB, Nylund CM, Baker TP, Ally M, Reinhardt B, Chen YJ i sur.* Longitudinal Evaluation of Noninvasive Biomarkers for Eosinophilic Esophagitis. J Clin Gastroenterol. 2017;51(2): 127–35.
55. *Leung J, Nguyen-Traxler A, Lee EM, Yip JS, Weinstock JV, Chan WW i sur.* Assessment of fractionated exhaled nitric oxide as a biomarker for the treatment of eosinophilic esophagitis. Allergy Asthma Proc. 2012;33(6):519–24.
56. *Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, Covey S, Higgins LL, Beitia R i sur.* Utility of a Noninvasive Serum Biomarker Panel for Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis: A Prospective Study. Am J Gastroenterol. 2015;110(6):821–7.
57. *Katzka DA, Geno DM, Ravi A, Smyrk TC, Lao-Sirieix P, Miremadi A i sur.* Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(1): 77–83.e2.
58. *Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S i sur.* The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. Gut. 2013;62(10):1395–405.
59. *Podboy A, Katzka DA, Enders F, Larson JJ, Geno D, Kryzer L i sur.* Oesophageal narrowing on barium oesophagram is more common in adult patients with eosinophilic oesophagitis than PPI-responsive oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(11):1168–77.
60. *Schoepfer A, Safroneeva E, Straumann A.* How to measure disease activity in eosinophilic esophagitis. Dis Esophag. 2016; 29(8):959–66.
61. *Lipka S, Kumar A, Richter JE.* Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. J Clin Gastroenterol. 2016;50: 134–40.
62. *Klinnert MD.* Psychological impact of eosinophilic esophagitis on children and families. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29:99–107.
63. *Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, Furuta GT, Klinnert MD.* Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(4):500–5.
64. *Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE, Zwahlen M, Haas NA, Panczak R i sur.* Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(8):1000–10.
65. *Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, Dohil R, Broide DH, Aceves SS.* Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137(1):147–156.e8.
66. *Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon Hu i sur.* Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology. 2013;145(6):1230–6.e1-2.
67. *Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M i sur.* Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9 (2):110–7.
68. *Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR.* The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38(10):1312–9.
69. *Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S i sur.* Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. Am J Gastroenterol. 2013;108(12):1854–60.
70. *Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RK.* Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):366–72.
71. *Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC.* Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. Dig Dis Sci. 2010;55(5):1313–9.
72. *Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP.* Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:1157–64.
73. *Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J.* Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:13–22.
74. *Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD i sur.* Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. Am J Gastroenterol. 2015;110 (11):1567–75.
75. *Tan N Di, Xiao YL, Chen MH.* Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2015;16:431–42.
76. *Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R.* Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(9):797–806.
77. *Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P.* Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(6):1111–9.
78. *Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM i sur.* Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2012;143(2):321–4.e1.
79. *Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C i sur.* Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(5):400–9.e1.

80. *Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andreae MH, Bagiella E i sur.* Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children with Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2016;111(8): 1187–97.
81. *Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK i sur.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2006;131(5):1381–91.
82. *Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF.* Adrenal Insufficiency after Chronic Swallowed Glucocorticoid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. J Pediatr. 2016;170:240–5.
83. *Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR i sur.* Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(2):165–73.
84. *Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ.* Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:713–20.
85. *Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A i sur.* Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. Am J Gastroenterol. 2010;105(5):1062–70.
86. *Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, Fritchie KJ, Madanick RD, Woosley JT i sur.* Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. Gastrointest Endosc. 2010;71(4):706–12.
87. *Potter JW, Saeian K, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R i sur.* Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. Gastrointest Endosc. 2004;59(3):355–61.
88. *Lipka S, Keshishian J, Boyce HW, Estores D, Richter JE.* The natural history of steroid-naïve eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. Gastrointest Endosc. 2014;80(4):592–8.
89. *Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C i sur.* Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Gut. 2010;59(1):21–30.
90. *Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA i sur.* An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2011;141(5):1593–604.
91. *Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G 3rd i sur.* Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(2):456–63, 463.e1-3.
92. *Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I i sur.* Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(2):500–7.
93. *Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA i sur.* Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. Gastroenterology. 2014; 147(3):602–9.
94. *Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM.* Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19(10):865–9.
95. *Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J.* Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. Gut. 2003;52(2):181–5.
96. *Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU.* Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(2):425–7.
97. *Chang JW, Haller E, Dellon ES.* Dietary Management of Eosinophilic Esophagitis: Man Versus Food or Food Versus Man? Gastroenterol Clin North Am. 2021;50(1):59–75.
98. *Lucendo AJ.* Meta-Analysis-Based Guidance for Dietary Management in Eosinophilic Esophagitis. Curr Gastroenterol Rep. 2015;17:464.
99. *González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ.* Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;118(5):582–590.e2.
100. *Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM i sur.* Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1055–61.
101. *Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR i sur.* Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. Am J Gastroenterol. 2009;104(4):828–33.
102. *Chehade M.* IgE and non-IgE-mediated food allergy: Treatment in 2007. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007;7: 264–8.
103. *Wilson JM, Li RC, McGowan EC.* The Role of Food Allergy in Eosinophilic Esophagitis. J Asthma Allergy. 2020;13: 679–88.
104. *Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I.* Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology. 2012;142(7):1451–9.e1; quiz e14-5.
105. *Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T i sur.* Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):797–804.
106. *Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ.* Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2014;146(7): 1639–48.
107. *van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, Akkerdaas JH, van Ree R, Terreehorst I i sur.* Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(4): 1095–7.e3.
108. *Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR.* Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 44(3):223–33.
109. *Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C i sur.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. Unit Europ Gastroenterol J. 2017;5(3):335–58.

110. *Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR i sur.* AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(5):416–23.
111. *Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM i sur.* Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(9):1097–102.
112. *Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES.* Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(8):1272–9.
113. *Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M i sur.* Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(2):145–9.
114. *Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T.* Assessing Adherence and Barriers to Long-Term Elimination Diet Therapy in Adults with Eosinophilic Esophagitis. Dig Dis Sci. 2018;63(7):1756–62.
115. *Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ.* Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5): 1093–9.e1.
116. *Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, Wechsler JB, Olive A, Schwartz S i sur.* A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2015;148(Suppl 1):S–30.
117. *Lucendo AJ, Molina-Infante J.* Treatment of eosinophilic esophagitis with diets. Minerva Gastroenterol Dietol 2020; 66(2):124–35.
118. *Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, Ritz S, Manuel-Rubio M, Dunne K i sur.* Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(6):711–6.
119. *Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, Varni JW, Platts-Mills TA, Erwin EA.* Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. Dis Esophag. 2016;29 (4):377–84.
120. *Lucendo AJ, Molina-Infante J.* Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(10): 941–52.
121. *Doerfler B, Bryce P, Hirano I, Gonsalves N.* Practical approach to implementing dietary therapy in adults with eosinophilic esophagitis: the Chicago experience. Dis Esophag. 2015;28(1):42–58.
122. *Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E i sur.* Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3 (12):1198–206.
123. *Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA.* Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. Am J Gastroenterol. 2003;98(4):777–82.
124. *Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC i sur.* Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol. 2013; 108(5):759–66.
125. *Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, Hirano I, Gonsalves N, Keefer L.* The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(7):790–8.
126. *Lucendo AJ, Sánchez-Cazalilla M, Molina-Infante J, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Barrio J i sur.* Transcultural adaptation and validation of the "Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire" into Spanish. Rev Esp Enferm Dig. 2014;106(6):386–94.
127. *Poljaković Z, Vodanović D, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Starčević K, Kolundžić Z i sur.* Smjernice za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije. Liječ Vjesn 2017;139:118–35.
128. *Taft TH, Kern E, Keefer L, Burstein D, Hirano I.* Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. J Clin Gastroenterol. 2011;45(9): 769–74.

Liječ Vjesn 2022;144:32–38
https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-3

Izvorni rad | Original article

Važnost akustičke analize u diferencijalnoj dijagnostici aduktorne spastične i mišićne tenzijske disfonije uz fiberoptičku videolaringoskopiju

Importance of acoustic analysis in the differential diagnosis of adductor spasmodic and muscle tension dysphonia besides fiberoptic video laryngoscopy

Anja Benšić[1]✉, Mirta Arlović[1], Patricia Orlić[1], Diana Maržić[1]

[1] Zavod za audiologiju i fonijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka

Deskriptori
DISFONIJA – dijagnoza, patofiziologija;
LARINGOSKOPIJA – metode;
FIBEROPTIČKA TEHNOLOGIJA; GOVORNA AKUSTIKA;
MJERENJE GOVORNE PRODUKCIJE – statistički podatci;
ZVUČNA SPEKTROGRAFIJA; MIŠIĆNI TONUS; FONACIJA;
KVALITETA GLASA; DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

SAŽETAK. *Cilj:* Spastična disfonija (SD) i mišićna tenzijska disfonija (MTD) su različita oboljenja koja narušavaju kvalitetu glasa, a imaju slična perceptivna i akustička obilježja. Poznato je da pojava kompenzacijskih mehanizama može dovesti do problema pri diferencijalnoj dijagnostici aduktorne spastične disfonije (ADSD) i MTD-a prilikom kliničkoga fonijatrijskog pregleda fleksibilnim video laringoskopom (FLS). Cilj ovog rada jest utvrđivanje akustičkih objektivnih diferencijalno-dijagnostičkih kriterija za razlikovanje SD-a i MTD-a koji će potvrditi postavljanje točne dijagnoze uz FLS. *Metode:* U ovom istraživanju sudjelovalo je 8 žena s MTD-om i 8 žena sa ADSD-om dijagnosticiranih u Zavodu za audiologiju i fonijatriju Kliničkoga bolničkog centra Rijeka. U postupku dijagnostike sudjelovali su fonijatar i logoped. Učinjena je fiberoptička videolaringoskopija (FLS) i logopedska procjena. Prikupljeni su uzorci produžene fonacije vokala /a/ i povezani tekst. Uzorci su analizirani u računalnom programu *Praat* pomoću kojega su izdvojene mjere trajanja riječi i rečenica, postotka zastoja u fonaciji i u riječi te cepstralni vokalni vrhunac (CPPS). *Rezultati:* Ovim istraživanjem utvrđeno je da četiri akustička parametra (trajanje riječi, trajanje rečenica, postotak zastoja /a/, postotak zastoja [riječ]) dobro odjeljuju SD i MTD. CPPS ne odjeljuje ove dvije skupine pacijenata. Nadalje, potvrđeno je da je analizom uzorka fonacije vokala /a/ u računalnom programu *Praat* moguće klasificirati ova dva poremećaja s graničnom vrijednosti 5%. Ako je postotak zastoja u uzorku fonacije vokala /a/ veći ili jednak 5% velika je vjerojatnost da se radi o glasovnom uzorku pacijenta sa SD-om. *Zaključak:* Utvrđene su akustičke mjere i oblik akustičke analize zastoja primjenjiv u kliničkim uvjetima. Pokazano je da akustička analiza glasovnih uzoraka može dati vrijedne diferencijalno-dijagnostičke podatke. Navedeno upućuje na to da bi akustička analiza glasovnih uzoraka trebala biti sastavni dio standardnoga dijagnostičkog protokola poremećaja glasa uz FLS s ciljem postavljanja točne dijagnoze.

Descriptors
DYSPHONIA – diagnosis, physiopathology;
LARYNGOSCOPY – methods; FIBER OPTIC TECHNOLOGY;
SPEECH ACOUSTICS;
SPEECH PRODUCTION MEASUREMENT – statistics and numerical data; SOUND SPECTROGRAPHY;
MUSCLE TONUS; PHONATION; VOICE QUALITY;
DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL

SUMMARY. *Introduction:* Spasmodic dysphonia (SD) and muscle tension dysphonia (MTD) are two different disorders with different etiology that influence the quality of voice, characterized by similar perceptual and acoustic features. It is known that the emergence of compensatory mechanisms can lead to problems in the differential diagnosis of adductor spasmodic dysphonia (ADSD) and primary hyperkinetic dysphonia (MTD) by fiberoptic video laryngoscopy (FLS). So, the goal of this paper is to determine acoustic objective differential diagnostic criteria for distinguishing between SD and MTD and confirm clinical laryngeal findings by FLS and diagnosis. *Patients and methods:* Eight women with MTD and eight women with SD diagnosed at the Department of Audiology and Phoniatrics of the Clinical Hospital Center Rijeka participated in this study. A phoniatrician and a speech language pathologist (SLP) participated in the diagnostic procedure. FLS and SLP assessment were performed. Samples of extended phonation of the vowel /a/ and reading were collected. The samples were analyzed in the computer program Praat, which was used to measure the duration of words and sentences, the percentage of brakes in phonation and words, and cepstral peak prominence (CPPS). *Results:* This study found that four acoustic parameters (word duration, sentence duration, percentage of brakes /a/, percentage of brakes (word)) separate SD and MTD well. CPPS does not separate these two groups of patients. Furthermore, it was confirmed that by analyzing the phonation pattern of the vowel /a/ in the computer program Praat it is possible to classify these two disorders with a cut-off value of 5%. If the percentage of delay in the phonation pattern of the vowel /a/ is greater than or equal to 5%, it is very likely that it is a voice sample of a person with SD. *Conclusion:* Acoustic measures applicable in clinical conditions were determined. It has been shown that acoustic analysis of voice samples can provide valuable differential diagnostic data. This suggests that acoustic analysis of voice samples should be an integral part of the standard diagnostic protocol for voice disorders besides FLS.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Anja Benšić, mag. logoped,
Zavod za audiologiju i fonijatriju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,
Klinički bolnički centar Rijeka,
Krešimirova 42, 51000 Rijeka,
e-pošta: bensic.anja@gmail.com

Primljeno 1. ožujka 2021.,
prihvaćeno 25. listopada 2021.

Spastična disfonija (SD) je fokalna laringealna distonija koju karakteriziraju nevoljne mišićne kontrakcije u području grkljana prilikom govora.[1] Nevoljni spazmi mišića grkljana uzrokuju prekide i zastoje u glasu. Aduktorni oblik SD-a (ADSD) karakterizira hiperadukcija glasnica pri čemu se javljaju napeti zastoji uz značajan napor pri govoru. Abduktorni oblik SD-a (ABSD) je rjeđi, a odlikuje ga hiperabdukcija glasnica, posljedično šumni prekidi i glas sličan šaptu. Miješani oblici kod kojih su prisutni spazmi abduktornog i aduktornog tipa vrlo su rijetki.[2] Neki pacijenti s ADSD-om razviju kompenzacijske načine fonacije koji im pomažu pri prevladavanju spazma.[1] Pojava kompenzacijskih mehanizama može dovesti do problema pri diferencijalnoj dijagnostici ADSD-a i mišićne tenzijske disfonije (engl. *muscle tension dysphonia*, MTD).[3] Za razliku od ADSD-a, MTD se smatra funkcionalnim poremećajem glasa koji se manifestira pretjeranom napetošću unutrašnjih i vanjskih laringealnih mišića i pridruženim hiperkinetičkim obrascima vibracija glasnica te aktivacijom ventrikularnih nabora.[4] Ovi mehanizmi rezultiraju karakteristikama glasa sličnim ADSD-u. Napeta kvaliteta glasa uz izražen napor pri govoru u nekim slučajevima otežava diferencijalnu dijagnostiku MTD-a i ADSD-a. Liječenje ADSD-a najčešće uključuje periodičnu intralaringealnu aplikaciju botulinum toksina.[5,6] Nasuprot tomu, liječenje MTD-a uključuje kombinaciju vokalne terapije i različitih bihevioralnih pristupa.[7] Iz navedenog slijedi da je dijagnostička preciznost nužna u svrhu donošenja pravovremene i ispravne odluke o načinu liječenja SD-a i MTD-a.

Diferencijalna dijagnostika ADSD i MTD u kliničkoj praksi temelji se na kliničkom fonijatrijskom pregledu koji podrazumijeva fonijatrijsku anamnezu i FLS te na logopedskoj procjeni perceptivnih obilježja glasa. FLS nalaz ADSD-a podrazumijeva urednu laringelanu morfologiju s vibracijom glasnica koja je često nepravilna za kvantifikaciju parametara zatvaranja glasnica, regularnosti i analize mukoznog vala, ali ima patološke obrasce gibanja prilikom fonacije samoglasnika po tipu snažnog spazma glasnica prilikom adukcije te rijetko adukcije ventrikularnih nabora, a rjeđe supraglotisa.[8–10]

Za MTD postoje dijagnostički sustavi Van Lawrencea, Morrison-Rammagea i Koufmana koji razlikuju podtipove na temelju laringoskopskih značajki.[11–13] Garayochea i suradnici izdvojili su najznačajnija laringološka obilježja za MTD.[14] Iz navedenog izdvojeni su anteriorno-posteriorna i bočna kompresija u manjoj ili većoj mjeri s doprinosom ventrikularnih nabora kao laringoskopske značajke MTD-a.

Ludow i suradnici su naveli osnovne kriterije za diferencijalnu dijagnostiku perceptivnom procjenom. Pjevanje kod osoba s MTD-om zahvaćeno je na isti način kao i govor.[15] Nisu prisutne varijacije u kvaliteti glasa ovisno o fonetskoj strukturi riječi, niti razlike ovisno o tipu govornog zadatka. Kvaliteta glasa je jednaka pri promjeni visine glasa. U glasu MTD-a ne pojavljuju se česti zastoji niti tremor.

S ciljem objektivizacije perceptivnih parametara u literaturi su izdvojeni pokušaji definiranja diferencijalno-dijagnostičkih kriterija pomoću akustičke analize glasa.[16–19] Akustička analiza glasa je prepoznata kao neinvazivna metoda na osnovi koje je moguće odrediti stupanj oštećenja, objektivizirati perceptivne parametre te u konačnici donijeti indirektne zaključke o patofiziologiji glasovnih poremećaja.[19]

Akustičke manifestacije ADSD-a koje su izdvojene u prethodnim istraživanjima jesu nepravilnosti u fundamentalnoj frekvenciji, narušena struktura harmonika i produljeno vrijeme artikulacije.[20] Neki autori predlažu analizu frekvencijskih i intenzitetskih oscilacija te kvantitativnu i kvalitativnu analizu zastoja i trajanja riječi i rečenica pri analizi karakteristika glasa SD-a.[20, 21]

Sapienza i suradnici utvrdili su da se MTD i ADSD razlikuju po broju, vrsti i mjestu specifičnih akustičkih karakteristika (zastoji u riječi, frekvencijski pomaci i aperiodični segmenti).[17] Akustičkom analizom uzorka prolongirane fonacije i povezanog govora utvrđeno je da se simptomi SD-a razlikuju s obzirom na govorni zadatak – pronađeno je značajno više promatranih akustičkih karakteristika u povezanom govoru nego u prolongiranoj fonaciji. Razlike u glasu s obzirom na govorni zadatak kod MTD-a nisu potvrđene. [22] Zbog navedenih razlika u literaturi se kao diferencijalno-dijagnostički kriterij izdvaja prisutnost ili odsutnost razlika u kvaliteti glasa ovisno o tipu govornog zadatka.

Roy i suradnici koristili su Cepstralni spektralni indeks disfonije (CSID) kako bi se utvrdio stupanj ADSD-a i razlikovanje od MTD-a.[15] Mjerom CSID također su pokazani izraženiji simptomi ADSD-a u spontanom govoru nego u prolongiranoj fonaciji, što se može objasniti činjenicom da su u spontanom govoru prisutni prijelazi između samoglasnika i suglasnika na kojima su zastoji uočljiviji. Rees i suradnici demonstrirali su mogućnosti diferencijalne dijagnostike MTD-a i ADSD-a pomoću spektrograma.[23]

Analizom fonatornih zastoja utvrđeno je da zastoji nisu samo obilježje ADSD-a, već da gotovo 50% žena s MTD-om ima barem jedan fonatorni zastoj u rečenici.[17,22] Ovi rezultati upućuju na to da se analiza učestalosti zastoja potencijalno može izdvojiti kao objektivan dijagnostički kriterij visoke preciznosti i pouzdanosti.

Međutim, predložene akustičke mjere još uvijek nisu primjenjivane u kliničkim uvjetima. Cilj ovog rada jest utvrđivanje akustičkih objektivnih diferencijalno-dijagnostičkih kriterija za razlikovanje ADSD-a i MTD-a.

Tablica 1. Obilježja uzorka na varijablama spola, dobi i vremena proteklog od pojave prvih simptoma
Table 1. Sample features for variables of sex, age and time from the first onset of symptoms

	Dob / Age					Pojava simptoma / Onset of symptoms				
	MIN	Q1	MEDIAN	Q3	MAX	MIN	Q1	MEDIAN	Q3	MAX
MTD	19	32	43	53	75	1	1,25	3,50	9,25	23
ADSD	55	58	64	69,75	81	3	3,50	7,50	11	13

Ispitanici i metode

Uzorak ispitanika

U ovom istraživanju sudjelovalo je 8 žena s MTD-om i 8 žena s ADSD-om (tablica 1) dijagnosticiranih u Zavodu za audiologiju i fonijatriju Kliničkoga bolničkog centra Rijeka.

U postupku dijagnostike sudjelovali su fonijatar i logoped. Učinjeni su klinički fonijatrijski pregled i fiberoptička fleksibilna videonazolaringoskopija (*Vivideo Pentax Europe*, Hamburg, Germany) te sveobuhvatna logopedska procjena. Svim ispitanicima utvrđena je (a) uredna morfologija grkljana, uredna artikulacija, rezonancija i odsutnost jezičnih poremećaja, (b) nemaju pridodanih neuroloških bolesti (npr. Parkinsonova bolest, esencijalni tremor), (c) nisu vokalni profesionalci I. razine (pjevači, glumci).

Kod osoba s ADSD-om koje su uključene u uzorak ispitanika zabilježeni su izraženi i produljeni spazmi glasnica, pogotovo na početku riječi s mogućom pridruženošću adukcije ventrikularnih nabora. Isključujući kriteriji su nalazi prikazani FLS-om koji su intralaringealna obilježja karakteristična za MTD po klasifikaciji Morrison-Rammege[24] i Van Lawrence[25]. Dodatni kriteriji uključivali su: (a) osobe nisu imale kirurški zahvat u području glave i vrata, (b) trajanje simptoma najmanje dvije godine. Također, u radu su korišteni kriteriji diferencijalnog dijagnosticiranja ADSD-a i MDT-a na osnovi kliničkoga intralaringealnog nalaza vidljivog FLS-om prema preporukama Ludlowa i suradnika.[26] Konačna dijagnoza je postavljena na osnovi sveobuhvatne perceptivne procjene glasa, akustičke analize glasa i FLS-a.

Analizirano je prvo snimanje pacijenata, prije intralaringealne aplikacije botulinum toksina. Glas ispitanika koji su prethodno primili injekciju botulinumtoksina u vanjskoj ustanovi snimljen je najmanje 4 mjeseca nakon prethodne aplikacije s potpunim povratkom simptoma na stanje prije aplikacije.

Ispitanici s MDT-om zadovoljavali su sljedeće dijagnostičke kriterije:

FLS-om je prikazana manja adukcija glasnica s izraženom adukcijom ventrikularnih nabora, anteriorno-posteriornim približavanjem dijametra grkljana, laringealna opstrukcija ili manje izražena adukcija glasnica sa snažnom laringealnom opstrukcijom.

Postupak prikupljanja podataka

Potrebni podatci prikupljeni su u zvučno izoliranoj sobi prilagođenoj za prikupljanje glasovnih uzoraka Zavoda za audiologiju i fonijatriju Kliničkoga bolničkog centra Rijeka. Prilikom prikupljanja podataka korišten je Standardni protokol za procjenu glasa *LingWAVES Voice Protocol* i pripadajuća oprema (WEVOSYS, Oberer Schulweg 15, 91301 Forchheim, Germany). Mikrofon se nalazio na držaču postavljenom na 30 cm udaljenosti od ispitanika. Analizirani su uzorci prolongirane fonacije vokala /a/ i uzorci povezanog teksta (prilog 1). Odabrani povezani tekst preuzet je iz priručnika Međunarodnoga fonetskog društva.[27]

Ispitanici su prije samog početka prikupljanja podataka upoznati s ciljevima istraživanja, kao i mogućim dobrobitima i rizicima. Potpisivanjem informiranog pristanka, kojim je osigurana anonimnost i zaštita osobnih podataka, ispitanici su pristali na sudjelovanje u istraživanju.

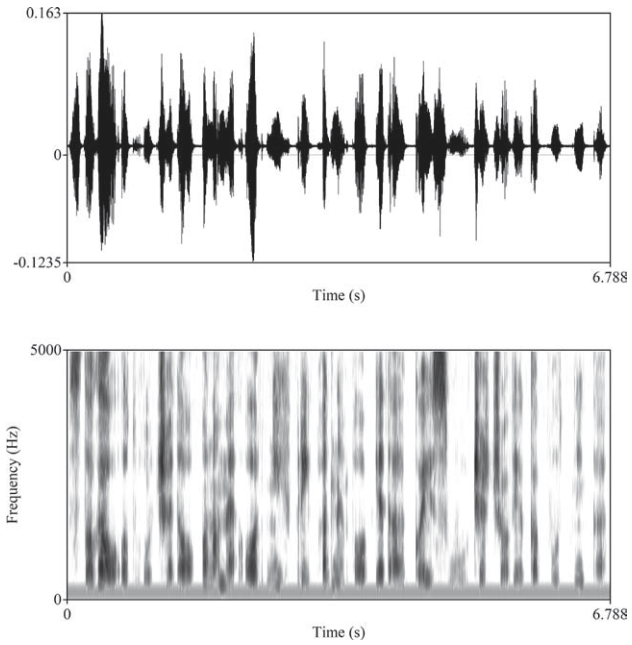
Opis akustičkih parametara

Prikupljene snimke analizirane su od strane logopeda i fonetičara u računalnom programu *Praat*[28], pri čemu su izdvojeni sljedeći parametri:

Trajanje rečenica [ms] – Na akustičkom valnom obliku prikazanom u programu *Praat* označen je početak i završetak druge rečenice („Stoga odluče da onome od njih pripadne pobjeda koji svuče čovjeka putnika.“) analiziranog teksta (prilog 1) i izdvojeno vrijeme trajanja (slika 1), uz ponovljenu slušnu reprodukciju kojom se potvrđuje točnost postavljanja označivača.

Trajanje riječi [ms] – Na akustičkom valnom obliku prikazanom u programu *Praat* označen je početak i završetak višesložne riječi [pripadne] iz prethodno analizirane rečenice i izdvojeno vrijeme trajanja, uz ponovljenu slušnu reprodukciju kojom se potvrđuje točnost postavljanja označivača.

Postotak zastoja – definira se kao ukupno trajanje zastoja između zvučnih dijelova signala, podijeljeno s ukupnim trajanjem analiziranog dijela signala. U ovom istraživanju postotak zastoja definiran je standardnim postavkama računalnog programa *Praat*. Dakle, ako je vrijednost parametra *Pitch Floor* postav-



Slika 1. Akustički valni oblik i spektrogram analizirane rečenice

Figure 1. Acoustic waveform and spectrogram of analyzed sentence

ljena na 75 Hz, svi prekidi dulji od 16,6667 ms smatraju se zastojem u glasu. Postotak zastoja izračunat je iz dvaju govornih zadataka – prolongirane fonacije vokala /a/ i riječi [pripadne], pri čemu su analizirane srednje tri sekunde uzorka prolongirane fonacije.

Sapienza i suradnici u prethodnim su istraživanjima zastoj definirali kao svaki prekid fonacije dulji od 50 ms. [17] Međutim, Roy i suradnici su u svoje istraživanje uključili sve prekide dulje od 20 ms i potvrdili mogućnost utjecaja trajanja zastoja pri diferencijalnoj dijagnostici ovih dvaju poremećaja.[16] Ograničenje ovih istraživanja jest vremenska zahtjevnost manualne vizualne inspekcije valnih oblika i brojanja zastoja, stoga Roy i suradnici ističu potrebu za razvitkom automatski generiranih mjera.[16] Kako bismo identificirali klinički primjenjive akustičke mjere za diferencijalnu dijagnostiku ADSD-a i MTD-a, u ovom istraživanju korišten je računalni program široke dostupnosti i njegove unaprijed određene analize zastoja sa standardnim postavkama.

CPPS – vokalni cepstralni vrhunac (engl. *Cepstral Peak Prominence*, CPPS) jest cepstralno utemeljena akustička mjera kojom se bilježi količina šuma u glasu.[20] Njome se mogu odijeliti disfonični od urednih glasova.[29] Pokazano je da su cepstralno utemeljene mjere primjenjive i za izrazito aperiodične signale, čime je omogućena procjena različitih stupnjeva disfonije, dok se tradicionalne mjere *jitter* i *shimmer* mogu koristiti samo za procjenu blage do umjerene disfonije. [19] Vrijednosti CPPS-a izračunate su iz prolongirane fonacije vokala /a/ i povezanog teksta (prilog 1) prema postavkama koje navode Murton i suradnici.[30]

Obrada podataka

Prikupljeni podatci analizirani su u računalnom programu R.[31] Korištene su standardne metode deskriptivne statistike, neparametrijske metode i ROC-analiza (engl. *The Receiver Operating Characteristic*).

Značajnost pretpostavljenih razlika između ispitanika s ADSD-om i ispitanika s MTD-om s obzirom na prethodno navedene varijable ispitana je Mann-Whitneyevim U-testom za nezavisne uzorke.

Pretpostavljena razlika u postotku zastoja između dvaju govornih zadataka (prolongirana fonacija vokala /a/ i unutar riječi) unutar skupina ispitana je Wilcoxonovim testom ranga i predznaka.

Testiranje hipoteza je provedeno na razini značajnosti 0,05.

Također je analizirana mogućnost korištenja svake od navedenih varijabli za klasifikaciju pacijenata prema dijagnozi (ADSD ili MTD). Pritom je korištena ROC-analiza senzitivnosti i specifičnosti prilikom postavljanja dijagnoze ADSD-a u odnosu na MTD. ROC-krivulja je generirana odabirom vrijednosti graničnih točaka za klasifikaciju te izračunom stopa dobro i pogrešno klasificiranih pacijenata primjenom tih graničnih vrijednosti. Svaka točka ROC-krivulje predstavlja uređeni par proporcije pacijenata koji su pogrešno klasificirani kao SD (x-os) i proporcije pacijenata koji su dobro klasificirani kao SD (y-os). Površina ispod ROC-krivulje jest mjera kvalitete klasifikacije i kreće se u rasponu od 0,5 (čista slučajnost pogotka) do 1 (savršena klasifikacija).

Rezultati

U tablici 2 navedeni su rezultati deskriptivne analize podataka promatranih varijabli za svaku dijagnozu posebno.

Rezultati prikazani tablicom 2 ukazuju da je opravdano pretpostaviti postojanje razlika u navedenim varijablama između dijagnoza pa je ispitana značajnost tih razlika. S obzirom na relativno mali broj podataka korišten je egzaktni Mann-Whitneyev U-test. Tablicom 2 prikazani su rezultati tih analiza.

Kako bi se ispitala pretpostavljena razlika postotka zastoja između govornih zadataka za skupinu ADSD te odsutnost iste za skupinu MTD, korišten je Wilcoxonov test ranga i predznaka. Značajnost razlika ispitana je za obje dijagnoze posebno. Rezultati su prikazani tablicom 3.

Provedena ROC-analiza sugerira da se kao klasifikator između ovih dijagnoza može koristiti postotak zastoja /a/. Pripadna ROC-krivulja klasifikacije na temelju varijable postotak zastoja /a/ prikazana je sli-

Tablica 2. Deskriptivna statistika za promatrane varijable u odnosu na dijagnozu i p-vrijednost Mann-Whitneyeve U-statistike pri testiranju postojanja razlika u varijablama u odnosu na dijagnozu

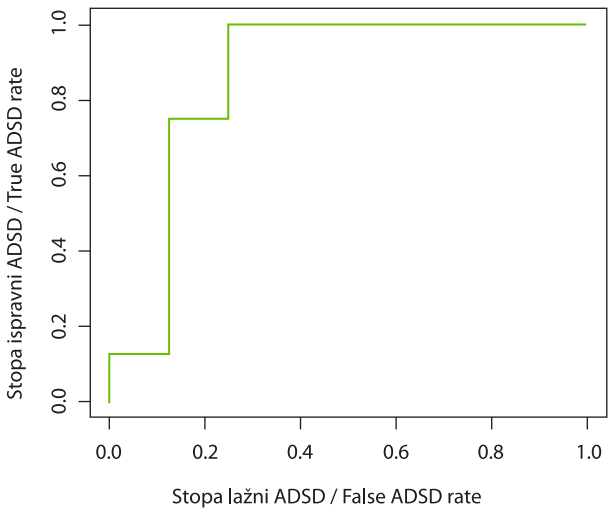
Table 2. Descriptive statistics for observed variables regarding diagnosis and Mann-Whitney U p-value of testing differences in variables regarding the diagnosis

	MTD					ADSD					
	Min	Q1	Median	Q3	Max	Min	Q1	Median	Q3	Max	*p*
Trajanje riječi / Word duration (ms)	0,360	0,44	0,507	0,587	0,682	0,620	0,64	0,677	0,809	1,51	0,005
Trajanje rečenica / Sentence duration (ms)	4,90	5,26	5,99	6,45	12,5	6,03	6,72	7,59	8,77	16,7	0,050
Postotak zastoja /a/ / Percentage of phonation breaks /a/	0	0	0	0,85	48,9	0,204	4,38	20,02	28,2	92.3	0,0164
Postotak zastoja (riječ) / Percentage of phonation breaks (word)	5,97	9,38	14,7	25,6	42,4	12,8	30,6	35,8	38,7	45,8	0,038
CPPS /a/	4,38	7,41	9,35	11	12,5	2,71	7,33	10,3	13	16	0,713
CPPS (tekst) / CPPS (text)	3,71	5,79	6,32	7,01	9,07	3,63	4,91	5,89	6,34	7,47	0,328

Tablica 3. Vrijednosti Wilcoxonova testa ranga i predznaka i pripadna p-vrijednost pri testiranju razlika u postotku zastoja u odnosu na govorni zadatak

Table 3. Values of Wilcoxon signed rank test and p-value of tested differences in percentage of breaks regarding speech task

	Wilcoxon	P
ADSD	14	0,6406
MTD	7	0,148



Slika 2. ROC-krivulja na temelju postotka zastoja /a/

Figure 2. ROC curve based on percentage of breaks /a/

Tablica 4. Tablica proporcije dobro i loše klasificiranih pacijenata

Table 4. Proportion of well classified and misclassified patients

	Dobro klasificirani / Well classified	Loše klasificirani / Misclassified	N
ADSD	6 (75%)	2 (25%)	8
MTD	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8

kom 2. Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,859, dok je vrijednost Kolmogorov-Smirnov statistike klasifikacije 0,75.

Ukoliko se pacijent dijagnosticira kao ADSD ako mu postotak zastoja /a/ nije manji od 5, tablica proporcije dobro i loše klasificiranih pacijenata prikazana je tablicom 4.

Rasprava

Uvidom u rezultate deskriptivne statistike (tablica 2) uočava se značajan raspon podataka na varijabli postotka zastoja /a/ u skupini pacijenta s MTD-om i u skupini pacijenta s ADSD-om. Usporedbom prosječnih vrijednosti uočava se da je kod osoba s ADSD-om prisutno više zastoja u prolongiranoj fonaciji /a/ uz veće raspršenje rezultata. Također se uočava znatno manja varijabilnost podataka na ovoj varijabli u skupini MTD-a. Sapienza i suradnici u svom istraživanju navode da je diferencijalno-dijagnostički kriterij MTD-a i ADSD-a odsutnost zastoja u prolongiranoj fonaciji /a/ pacijenata s MTD-om.[17] Rezultati provedenog istraživanja ukazuju na to da postoje pacijenti s dijagnozom MTD-a kod kojih se ne nalaze zastoji u fonaciji, ali je pokazano da fonatorni zastoji mogu biti obilježje MTD-a i ADSD-a, što je u skladu sa zaključkom istraživanja.[16] Pretpostavljamo da se prethodno navedene razlike u odnosu na istraživanje Sapienze i suradnika mogu objasniti činjenicom da je u tom istraživanju kao kriterij uključivanja ispitanika s MTD-om navedeno da ispitanicima perceptivnom procjenom nisu uočeni zastoji u govoru te su definirali zastoj kao svaki prekid fonacije dulji od 50 ms.[17] U ovom istraživanju izdvojeni su prekidi fonacije dulji od 16,6667 ms kako bismo proučili utjecaj i kraćih zastoja na diferencijalnu dijagnostiku i opravdali upotrebu automatski generiranih mjera koje su dostupne u klinički primjenjivim računalnim programima.

Murton i suradnici u svom su radu ponudili normativne vrijednosti CPPS-a, izračunate programom

Praat, koje uspješno odjeljuju disfonične od urednih glasova.[30] Navode da se vrijednosti CPPS-a manje od 14,45 dB (prolongirana fonacija) i manje od 9,33 dB (povezani tekst) upućuju na veliku vjerojatnost prisutnosti poremećaja glasa. Analizom vrijednosti CPPS-a dobivenih u ovom istraživanju vidljivo je da je ova mjera u oba govorna zadatka i u obje skupine bolesnike odijelila glasove kao suspektne na vokalnu patologiju. Ovim istraživanjem utvrđeno je da CPPS ne odjeljuje adekvatno ADSD i MTD.

Pretpostavljena varijabilnost simptoma s obzirom na postavljeni govorni zadatak i veći broj zastoja u riječi nego u fonaciji kod bolesnika s ADSD-om nije potvrđena. Roy i suradnici u svom su istraživanju potvrdili da postoje razlike koje se bilježe na perceptivnim mjerama u odnosu na postavljeni zadatak, dok su Sapienza i suradnici te razlike objektivizirali akustičkim mjerama.[17,22] Moguće je da se razlika u ovom istraživanju nije pokazala statistički značajnom zbog obilježja odabranih mjera analize zastoja, posebice analiziranja kraćih zastoja. Navedena varijabilnost nije potvrđena ni kod bolesnika s MTD-om, što je u skladu s rezultatima prethodno provedenih istraživanja.[22]

Ovim istraživanjem pokazano je da se promatrane skupine ispitanika statistički značajno razlikuju na parametrima: trajanje riječi, trajanje rečenica, postotak zastoja u fonaciji /a/ i postotak zastoja u riječi, pri čemu pacijenti s ADSD-om pokazuju statistički značajno veće vrijednosti na promatranim varijablama. Navedeno nas upućuje da promatrani parametri potencijalno mogu imati značaj pri diferencijalnoj dijagnostici ADSD-a i MTD-a.

Dobiveni rezultati idu u prilog mišljenju da se analiza učestalosti zastoja potencijalno može izdvojiti kao objektivan dijagnostički kriterij visoke preciznosti i pouzdanosti. Navedeno je u skladu sa smjernicama za dijagnostiku ADSD-a koje su opisali Ludlow i suradnici.[32]

Daljnjom analizom ROC-krivulje prethodno utvrđenoga mogućeg klasifikatora postotak zastoja /a/ pokazano je da granična vrijednost 5 dobro odjeljuje MTD i ADSD. Navedena granična vrijednost, prema dobivenim podatcima, dobro klasificira 87,5% pacijenata s MTD-om i 75% pacijenata sa SD-om (tablica 4). Dakle, ukoliko je analizom uzorka fonacije vokala /a/ u računalnom programu *Praat* pronađen postotak zastoja veći ili jednak 5%, velika je vjerojatnost da se radi o glasovnom uzorku osobe s ADSD-om. Vrijednosti manje od 5% indikativne su da se radi o MTD-u.

Navedeni podatci upućuju na to da se akustička analiza zastoja u *Praatu* potencijalno može koristiti u kliničkim uvjetima uz FLS i perceptivnu procjenu logopeda, a sama po sebi predstavlja mogući diferencijalno-dijagnostički alat koji nije vremenski zahtjevan i primjenjiv je u kliničkim uvjetima.

Zaključak

Diferencijalna dijagnostika ADSD-a i MTD-a temelji se na fonijatrijskom pregledu koji uključuje FLS i perceptivnoj procjeni logopeda. Pojava kompenzacijskih mehanizama kod pacijenta s aduktornom SD može rezultirati sličnim perceptivnim obilježjima glasa MTD-a pa se u istraživanjima teži objektivizaciji perceptivnih obilježja akustičkom analizom obilježja glasa.

Ovim istraživanjem utvrđeno je da 4 akustička parametra (trajanje riječi, trajanje rečenica, postotak zastoja /a/, postotak zastoja [riječ]) dobro odjeljuju ADSD i MTD. Nadalje, potvrđeno je da je analizom uzorka fonacije vokala /a/ u računalnom programu *Praat* moguće klasificirati ova dva poremećaja s graničnom vrijednosti 5%. Ako je postotak zastoja veći ili jednak 5% velika je vjerojatnost da se radi o glasovnom uzorku osobe sa SD-om. CPPS ne odjeljuje ove dvije skupine ispitanika. Razlike u pojavnosti simptoma s obzirom na govorni zadatak kod osoba s ADSD-om predloženim akustičkim mjerama nisu potvrđene.

Zaključno, ovim istraživanjem utvrđene su akustičke mjere i oblik akustičke analize zastoja primjenjiv u kliničkim uvjetima. Pokazano je da akustička analiza glasovnih uzoraka može dati vrijedne diferencijalno-dijagnostičke podatke te time značajno utjecati na točno postavljanje dijagnoze. Navedeno upućuje na to da bi akustička analiza glasovnih uzoraka trebala biti sastavni dio standardnoga dijagnostičkog protokola poremećaja glasa.

U daljnjim istraživanjima potrebno je utvrditi normativne vrijednosti mjera trajanja riječi i rečenica u sklopu protokola za procjenu glasa ADSD-a prilagođenog hrvatskom jeziku te istražiti jesu li mjere predložene ovim istraživanjem primjenjive za utvrđivanje efekta intralaringealne aplikacije botulinum toksina.

Prilog 1.

Sjeverni ledeni vjetar i Sunce su se prepirali o svojoj snazi.

Stoga odluče da onome od njih pripadne pobjeda koji svuče čovjeka putnika.

Vjetar započe snažno puhati, a budući da je čovjek čvrsto držao odjeću, navali on još jače. Čovjek pak, još jače od studeni pritisnut, navuče na sebe još više odjeće, dok se vjetar ne umori i prepusti ga tada Suncu.

Ono u početku zasija umjereno. Kad je čovjek skinuo suvišak odjeće, povisi ono još jače žegu dok se čovjek, u nemogućnosti da odoli sunčevoj toplini, ne svuče i ne pođe na kupanje u rijeku tekućicu.

Priča pokazuje da je često uspješnije uvjeravanje negoli nasilje.

LITERATURA

1. *Meyer TK, Blitzer A.* Spasmodic Dysphonia. U: Stacy MA, ur. Handbook of dystonia. 1. izd. Boca Raton: CRC Press; 2007, str. 179–88.
2. *Aronson AE.* Clinical voice disorders. An interdisciplinary approach. 3. izd. New York: Thieme; 1990.
3. *Roy N.* Differential diagnosis of muscle tension dysphonia and spasmodic dysphonia. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18(3):165–70.
4. *Dworkin JP, Meleca RJ, Abkarian GG.* Muscle tension dysphonia. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;8(3): 169–73.
5. *Blitzer A, Brin MF, Brin MF, Stewart CF.* Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): A 12-year experience in more than 900 patients. Laryngoscope. 2015;125(8):1751–7.
6. *Murry T, Woodson GE.* Combined-modality treatment of adductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin and voice therapy. J Voice. 1995;9(4):460–5.
7. *da Cunha Pereira G, de Oliveira Lemos I, Dalbosco Gadenz C, Cassol M.* Effects of Voice Therapy on Muscle Tension Dysphonia: A Systematic Literature Review. J Voice. 2018;32 (5):546–52.
8. *Esposito M, Dubbioso R, Apisa P, Allocca R, Santoro L, Cesari U.* Spasmodic dysphonia follow-up with videolaryngoscopy and voice spectrography during treatment with botulinum toxin. Neurol Sci. 2015;36(9):1679–82.
9. *Tsuji DH, Hachiya A, Dajer ME, Ishikawa CC, Takahashi MT, Montagnoli AN.* Improvement of vocal pathologies diagnosis using high-speed videolaryngoscopy. Int Arch Otorhinolaryngol. 2014;18(3):294–302.
10. *Daraei P, Villari CR, Rubin AD, Hillel AT, Hapner ER, Klein AM i sur.* The role of laryngoscopy in the diagnosis of spasmodic dysphonia. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014; 140(3):228–32.
11. *Van Lawrance I.* Suggested criteria for fibre-optic diagnosis of vocal hyperfunction. Proffesional Voice Symposium. London: The British Voice Association; 1987.
12. *Morrison MD, Nichol H, Rammage IA.* Diagnostic criteria in functional dysphonia. Laryngoscope 1986;96:1–8.
13. *Koufman JA, Blalock PD.* Functional voice disorders. Otolaryngol Clin North Am. 1991;24(5):1059–73.
14. *Garaycochea O, Navarrete JMA, del Río B, Fernández S.* Muscle Tension Dysphonia: Which Laryngoscopic Features Can We Rely on for Diagnosis? J Voice. 2019;33(5):812.e15–18.
15. *Roy N, Mazin A, Awan SN.* Automated acoustic analysis of task dependency in adductor spasmodic dysphonia versus muscle tension dysphonia. Laryngoscope. 2014;124(3):718–24.
16. *Roy N, Whitchurch M, Merrill RM, Houtz D, Smith ME.* Differential diagnosis of adductor spasmodic dysphonia and muscle tension dysphonia using phonatory break analysis. Laryngoscope. 2008;118(12):2245–53.
17. *Sapienza CM, Walton S, Murry T.* Adductor spasmodic dysphonia and muscular tension dysphonia: Acoustic analysis of sustained phonation and reading. J Voice. 2000;14(4):502–20.
18. *Buckley DP, Cadiz MD, Eadie TL, Stepp CE.* Acoustic model of perceived overall severity of dysphonia in adductor-type laryngeal dystonia. J Speech Lang Hear Res. 2020;63(8): 2713–22.
19. *Patel RR, Awan SN, Barkmeier-Kraemer J, Courey M, Deliyski D, Eadie T i sur.* Recommended Protocols for Instrumental Assessment of Voice: American Speech-Language-Hearing Association Expert Panel to Develop a Protocol for Instrumental Assessment of Vocal Function. Am J Speech Lang Pathol. 2018;27(3):887–905.
20. *Cannito MP, Doiuchi M, Murry T, Woodson GE.* Perceptual structure of adductor spasmodic dysphonia and its acoustic correlates. J Voice. 2012;26(6):818.e5–13.
21. *Edgar JD, Sapienza CM, Bidus K, Ludlow CL.* Acoustic measures of symptoms in abductor spasmodic dysphonia. J Voice. 2001;15:362–72.
22. *Roy N, Gouse M, Mauszycki SC, Merrill RM, Smith ME.* Task specificity in adductor spasmodic dysphonia versus muscle tension dysphonia. Laryngoscope. 2005;115(2):311–6.
23. *Rees CJ, Blalock PD, Kemp SE, Halum SL, Koufman JA.* Differentiation of adductor-type spasmodic dysphonia from muscle tension dysphonia by spectral analysis. Otolaryngol – Head Neck Surg. 2007;137(4):576–81.
24. *Morrison MD, Rammage LA.* Muscle misuse voice disorders: Description and classification. Acta Otolaryngol. 1993;113 (3):428–34.
25. *Lawrence VL.* Suggested Criteria for Fibre-Optic Diagnosis of Vocal Hyperfunction. U: Care of the Professional Voice Symposium. London: The British Voice Association; 1987.
26. *Ludlow CL, Adler CH, Berke GS, Bielamowicz SA, Blitzer A, Bressman S i sur.* Research priorities in spasmodic dysphonia. Otolaryngol – Head Neck Surg. 2008;139(4):495–505.
27. *International Phonetic Association.* Handbook of the International Phonetic Association. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
28. *Boersma P, Weenink D.* Praat, a system for doing phonetics by computer [Internet]. 2021. Dostupno na: http://www.praat.org/. Pristupljeno: 16. siječnja 2021.
29. *Heman-Ackah YD, Heuer RJ, Michael DD, Ostrowski R, Horman M, Baroody MM i sur.* Cepstral peak prominence: A more reliable measure of dysphonia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003;112(4):324–33.
30. *Murton O, Hillman R, Mehta D.* Cepstral peak prominence values for clinical voice evaluation. Am J Speech-Language Pathol. 2020;29(3):1596–607.
31. *Team RC.* R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria; 2020. Dostupno na: https://www.r-project.org/. Pristupljeno: 16. siječnja 2021.
32. *Ludlow CL, Domangue R, Sharma D, Jinnah HA, Perlmutter JS, Berke G i sur.* Consensus-based attributes for identifying patients with spasmodic dysphonia and other voice disorders. JAMA Otolaryngol – Head Neck Surg. 2018;144(8):657–65.

Liječ Vjesn 2022;144:39–43
https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Klinički asimptomatska intrakranijalna ozljeda nastala transorbitalnim prodorom projektilnoga stranog tijela

Clinically asymptomatic intracranial injury caused by transorbital penetration of a projectile foreign body

Marijan Kovačić[1]✉, Ivan Kovačić[2], Ivica Franciškovič[2], Maja Grgec Dragičević[1]

[1] Odjel za otorinolaringologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar
[2] Služba za kirurgiju, Opća bolnica Zadar, Zadar

Deskriptori
PENETRIRAJUĆE OZLJEDE OKA – kirurgija, slikovna dijagnostika;
PENETRIRAJUĆE OZLJEDE GLAVE – kirurgija, slikovna dijagnostika;
STRANA TIJELA – kirurgija, slikovna dijagnostika;
ORBITA – ozljede; KAPAK – ozljede;
KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA

SAŽETAK. *Cilj:* U ovom radu prikazali smo rijedak slučaj transorbitalne intrakranijalne prodorne ozljede, naše postupke dijagnostike, liječenje i konačni ishod. *Bolesnik i metode:* Bolesnik 38 godina star, na trijažnom pregledu je imao desno periorbitalnu ozljedu, podljev i oteklinu gornjeg kapka te manju razderotinu kože i prolaps spojnice. Nije imao gubitak svijesti, vida niti neurološki deficit. Temeljem dobivenih podatka da je orbitalnu ozljedu zadobio kod košnje raslinja, osim kliničkog pregleda, proveli smo i radiološku obradu. Kao prvu metodu radiološke dijagnostike izvršili smo kompjutoriziranu tomografiju. Otkriven je metalni artefakt zaboden u medijalni dio krova orbite s djelomičnim probojem u intrakranij. Nakon provedene profilakse tetanusa i primjene antibiotika, pristupili smo uklanjanju stranog tijela. Odabrali smo vanjski transorbitalni put iznad ulazne rane. Prikazali smo orbitalni dio stranog tijela i bez primjene grube sile izvadili komad žice. Nastali rupičasti defekt kosti zatvorili smo koštanim voskom. *Rezultat:* Oporavak bolesnika bio je brz, bez neuroloških i okulističkih ispada. Nismo zamijetili prisutnost ranih i kasnih komplikacija operacijskog zahvata. *Zaključak:* Ova ozbiljna, ponekad i po život bolesnika opasna ozljeda, može imati uspješan ishod ako se multidisciplinarnim pristupom rano postavi dijagnoza, koristi ciljano dijagnostičko snimanje, izvrši kvalitetno kirurško planiranje, zahvat i poslijeoperacijsko liječenje.

Descriptors
EYE INJURIES, PENETRAZTING – diagnostic imaging, surgery;
HEAD INJURIES, PENETRATING – diagnostic imaging, surgery;
FOREIGN BODIES – diagnostic imaging, surgery;
ORBIT – injuries; EYELIDS – injutries;
TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED

SUMMARY. *Objective:* In this paper, we present a rare case of transorbital intracranial penetrating injury, our diagnostic procedures, treatment, and final outcome. *Patient and methods:* A 38-year-old patient on triage examination had right periorbital injury, bruising and swelling of the upper eyelid, minor skin laceration, and joint prolapse. He had no loss of consciousness, vision or neurological deficit. Based on the data that he had suffered an orbital injury when mowing the plants, in addition to clinical examination we performed radiological processing. As the first method of radiological diagnostics we performed computed tomography. A metal artifact was found stuck in the medial part of the roof of the orbit with a partial penetration into the intracranium. After tetanus prophylaxis and antibiotic administration we proceeded to remove the foreign body. External transorbital pathway above the entrance wound was selected. We exposed the orbital part of the foreign body, and without applying brute force removed a piece of wire. The resulting perforated bone defect was closed with bone wax. *Results:* The patient's recovery was rapid, with no neurological or ocular outbursts. We did not notice the presence of early and late complications of the operation. *Conclusion:* This serious, sometimes life-threatening injury, can have a successful outcome if a multidisciplinary approach is used to diagnose early, perform targeted diagnostic imaging, quality surgical planning and postoperative treatment.

Ozljeda orbite sa stranim tijelom često ima ozbiljne strukturne i funkcionalne posljedice po njen sadržaj i okolnu anatomsku strukturu. Strano tijelo se može zadržati unutar koštanog okvira orbite, ali može djelomično i potpuno prodrijeti i izvan nje, u lubanjsku šupljinu. Tako nastalu ozljedu nazivano transorbitalna intrakranijalna prodorna ozljeda. Predstavlja svega 0,4% ozljeda glave, a u vrijeme mira prilično je rijedak događaj.[1–4] Najčešće nastaje slučajno, kao posljedica prometne nezgode, za vrijeme fizičkih profesionalnih aktivnosti i igre, dok je samoozljeđivanje iznimno rijetko.[3–5] Najčešće se susreće kod djece i odraslih osoba muškog spola.[2,3] Klinička manifestacija može biti dramatična s vidljivim stranim tijelom u proksimalnoj rani, ali isto tako i suptilna s minimalnim inicijalnim simptomima i skrivenim stranim tijelom. Dijagnoza se mora postaviti u akutnoj fazi ozljede, a liječenje provesti u prvih nekoliko sati s ciljem sprječavanja ozbiljnih i moguće po život opasnih komplikacija.[1–5] U ovom radu iznosimo naše iskustvo dijagnostike i liječenja projektilne transorbitalne intrakranijalne prodorne ozljede nastale tijekom strojne košnje divljeg raslinja.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Marijan Kovačić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0860-6923
Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, e-pošta: mar.kova@yahoo.com

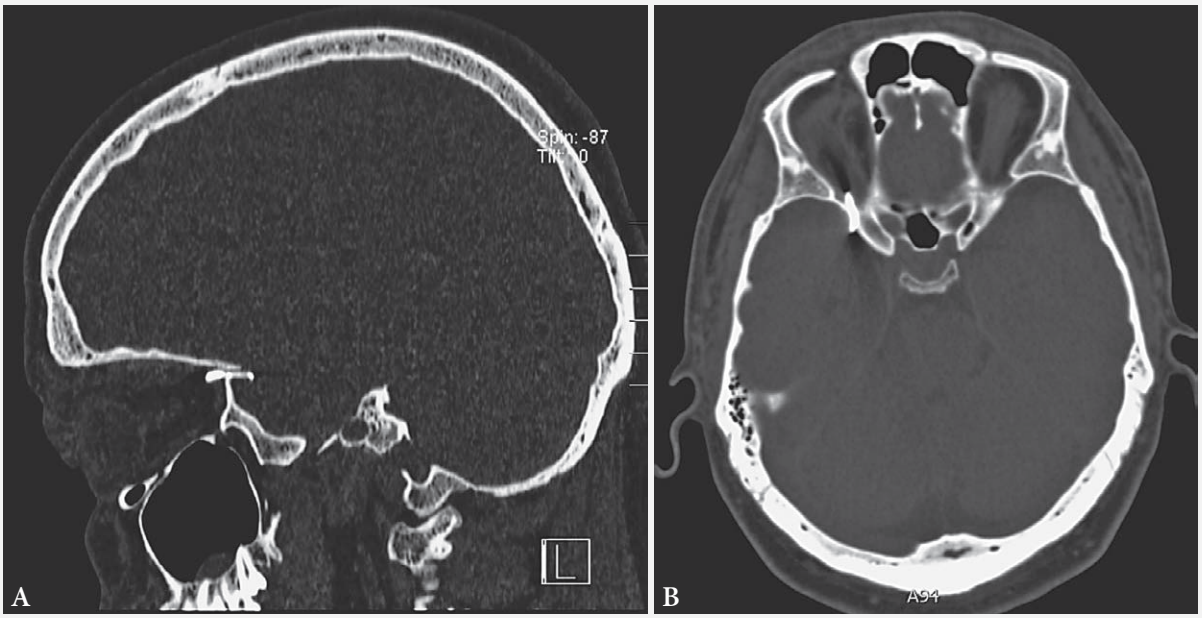
Primljeno 14. rujna 2020., prihvaćeno 25. listopada 2021.

Prikaz slučaja

Muškarac, star 38 godina, jedan sat prije dolaska u našu bolnicu osjetio je udarac u području desne orbitalne regije. U svojstvu komunalnog radnika obavljao je košnju divljeg raslinja stražnjom kranskom kosilicom (*Flexima*) zaštićen kabinom traktora. Nije gubio svijest (Glasgow koma skor 15/15), niti je imao mučninu i povraćanje. Osjetio je vrtoglavicu i trenutačnu bol u području desnog oka koja je u potpunosti nestala kod dolaska. Nije imao smetnje vida niti pojavu dvoslika. Klinički je bila prisutna oteklina i podljev gornjeg kapka, subkonjuktivalno krvarenje i manji prolaps spojnice. Zjenice su bile simetrične s urednom reakcijom na svjetlo, a bulbomotorika neznatno ograničena pri pogledu prema dolje. U postraničnom dijelu gornjeg kapka imao je manju razderotinu kože, bez aktivnog krvarenja (10 × 2 mm) (slika 1). Učinjen je MSCT mozga i orbite koji je, osim manje količine zraka u orbiti, hematoma gornje vjeđe i desnoga vanjskog ravnog mišića, prikazao i strano tijelo metalne strukture. Strano tijelo je probilo krov orbite i polovinom svoje dužine prodrlo u intrakranijalni prostor (15 × 1,3 mm) (slika 2). Nije bilo znakova ozljede očne jabučice, optičkog živca i moždanog parenhima. Inicijalni laboratorijski nalazi (CRP, KKS, elektroliti, kreatinin, urea, transaminaze) pacijenta bili su normalni, osim povišenih vrijednosti leukocita (16,1 × 10^9/L) uz 87,9% prisutnih neutrofilnih granulocita. Isključili smo prisutnost alkohola i opijata u krvi. Nakon postavljene dijagnoze, uključene antimikrobne terapije širokog spektra (ceftriakson i vankomicin, metronidazol) i profilakse tetanusa izvršili smo operacijski zahvat uklanjanja stranog tijela. Pristupili smo gornjim vanjskim transorbitalnim putem, bez narušavanja koštanoga orbitalnog ruba. Subperiostalnim odizanjem i



Slika 1. Prikazuje pacijenta tijekom trijažnog pregleda s oteklinom i hematomom gornjeg kapka, malom laceracijom kože, subkonjunktivnim krvarenjem.
Figure 1. Shows the patient during a triage examination, with swelling and hematoma of the upper eyelid, small laceration of the skin, and subconjunctival hemorrhage.



Slika 2. A, B. Sagitalna i aksijalna projekcija MSCT-a glave, prikazuje linearno hiperdenzno strano tijelo desne orbite, dimenzija 15 × 1,3 mm, koje prodire u interkranijalni prostor polovicom svoje dužine.
Figure 2. A, B. Sagittal and axial projections of the MSCT of the head, shows a linear hyperdense foreign body in the right orbit, measuring 15×1.3 mm, which penetrates the intercranial space, half of its length.

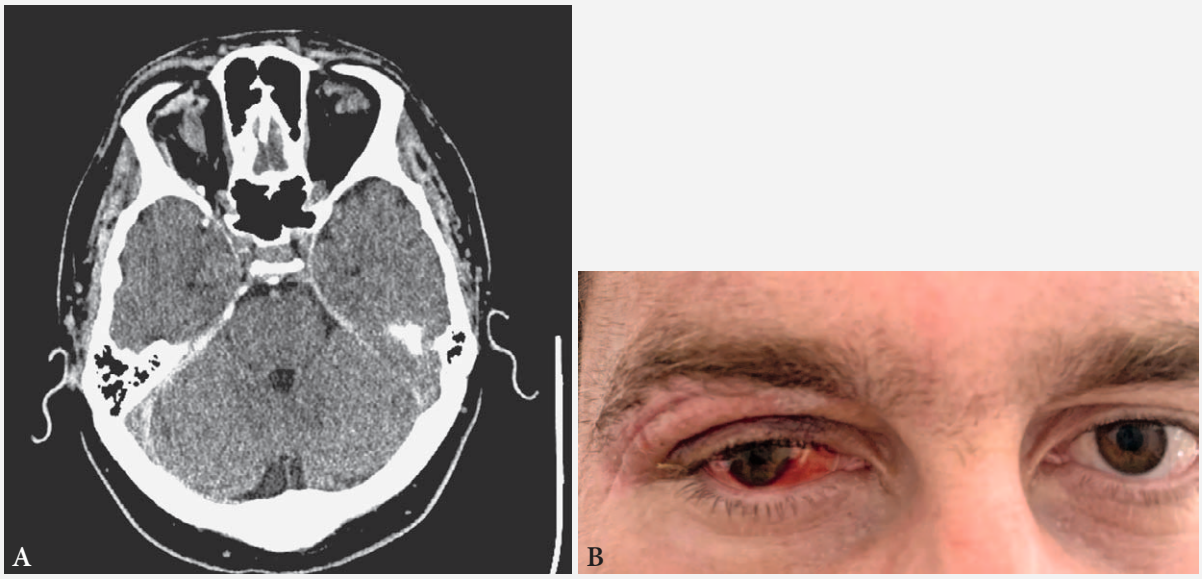
pomicanjem sadržaja orbite dosegli smo orbitalni dio stranog tijela, koje je bilo zabodeno u krovu orbite neposredno iznad optičkog živca, na granici malog krila klinaste i čeone kosti. Nakon njegove mobilizacije izvršili smo uklanjanje bez primjene veće sile (slika 3). Inspekcijom zaobljenog dijela orbite nismo uočili druge znakove traume, osim rupičastog mjesta prodora stranog tijela. Kroz njega je u oslobođeni prostor orbite prodirao likvor pod tlakom uz nešto primjese krvi. Defekt kosti popunili smo koštanim voskom i zaustavili istjecanje likvora. Nakon ispiranja orbite fiziološkom otopinom u više navrata postavili smo drenažu i šivanjem mekog tkiva završili kirurški zahvat. Kontrolnim MSCT-om mozga i orbite isključili smo prisutnost stranog tijela, zraka, krvarenja i naknadnih traumatskih i upalnih promjena mozga. Pokazana je regresija podljeva kapka i traumatske promjene vanjskoga ravnog mišića (slika 4). Nakon dva tjedna bolesnik se potpuno oporavio i otpušten je iz bolnice bez neuroloških i okulističkih ispada. Pri posljednjem kontrolnom pregledu, godinu dana nakon ozljede, i kožni ožiljak je bio jedva uočljiv.



Slika 3. Uklonjeno metalno strano tijelo, žica
Figure 3. Removed metal foreign body, wire

Rasprava

Prodorna ozljeda glave nastaje prolaskom stranog tijela kroz tvrdu moždanu ovojnicu lubanjske šupljine. Najčešći je put prodora kroz orbitu. Transorbitalna intrakranijalna prodorna ozljeda čini jednu četvrtinu prodornih ozljeda glave kod odraslih i polovinu kod djece.[1,6] U civilnom svijetu obično je prouzrokovana stranim tijelom iz neposredne okoline, koje se može kretati velikom (projektili) ili malom brzinom (nož, komad drveta, šipka, kuka). Strana tijela mogu biti metalnog, nemetalnog i vegetacijskog podrijetla. Razlog nastanka ove ozljede u pravilu je nepoštovanje mjera zaštite kod obavljanja profesionalne djelatnosti, prometne nezgode ili bizarne ozljede kod igre, dok je samoozljeđivanje rijetko.[3–5] Klinička manifestacija ozljede širokog je raspona, od dramatične slike s vidljivim stranim tijelom u proksimalnoj rani, sljepoće, gubitka svijesti povrijeđenog do malih ozljeda kapka ili kože periorbitalne regije, s minimalnim ili odsutnim očnim i neurološkim simptomima, kao što je u našem prikazanom slučaju. Svako kašnjenje u otkrivanju stranog tijela i odgoda liječenja može imati za



Slika 4. A) Poslijeoperacijski MSCT mozga i orbite nije pokazao prisutnost stranog tijela, zraka, krvarenja, naknadnih traumatskih i upalnih promjena mozga. B) Izgled bolesnika dva tjedna nakon operacije
Figure 4. A) Postoperative MSCT of the brain and orbit did not show the presence of foreign body, air, bleeding, subsequent traumatic and inflammatory changes of the brain. B) Appearance of the patient after two weeks after surgery

posljedicu dodatne komplikacije u smislu orbitalnog celulitisa, meningitisa, encefalitisa, cerebralnog apscesa ili naknadnog krvarenja.[1–4] Takvo stanje može ozbiljno ugroziti i sâm život ozlijeđenog. Strano tijelo prolazi kroz orbitu u lubanjsku šupljinu najčešće kroz njen krov, zatim kroz gornju orbitalnu pukotinu, a nešto rjeđe i kroz optički kanal.[3–5] Sama anatomska struktura orbite ne predstavlja ozbiljnu zaštitu mozga koji se nalazi iza i iznad nje. Njezin je koštani okvir, osim prednjeg ruba, tanak i ima oblik piramide s četiri trokutaste stranice, koje konvergiraju u vrh orbite koji je usmjeren prema središtu i straga. Vrh završava gornjom i donjom orbitalnom pukotinom i optičkim kanalom. Ovakav oblik orbite usmjerava strana tijela male brzine prema vrhu i omogućuje njihovo prodiranje u lubanjsku šupljinu kroz prirodne otvore orbite, bez ozljede kosti.[2,5] Prolaskom stranog tijela kroz ovu regiju ozljeđuje se II., III., IV. i VI. kranijalni živac i oftalmička grana trigeminalnog živca, izazivajući sindrom orbitalnog vrha.[2–6] Brza strana tijela najčešće prolaze kroz krov orbite i imaju za posljedicu prijelom koštane strukture s oštećenjem moždanog parenhima frontalnog režnja ili bez njega. Ovisno o masi stranog tijela, njegovoj brzini i smjeru, proboj može sezati do ponsa i bazalnih cisterni.[5,7–9] Orbitalni sadržaj također pruža minimalan otpor prolasku stranog tijela, ali očna jabučica rijetko je zahvaćena ovim tipom povrede. Iako suspendirana mišićima, njena je mobilnost i mogućnost otklona od putanje stranog tijela značajna.[10] Dijagnoza ove ozljede umnogome je olakšana kada je prisutno strano tijelo u proksimalnoj rani. U slučaju skrivenog i nevidljivoga stranog tijela, što je i češći slučaj, dijagnoza se temelji na sumnji koja se preispituje detaljnim kliničkim podatcima o nastanku povrede te na pažljivom pregledu orbite, oka i radiološkoj obradi. Kod ove ozljede standardna radiografija nije pouzdana u otkrivanju stranog tijela. Iako je do 80% stranih tijela metalnog podrijetla, ovom metodom uspješno se otkrije njih oko 40%.[11,12] Stoga je algoritam predložen od strane Schreckinger i sur.[13] za korištenje kompjutorizirane tomografije kao prvog izbora u otkrivanju stranog tijela kod ovakvih ozljeda široko prihvaćen. Osim samog otkrivanja stranog tijela, ovom metodom se određuje njegova lokalizacija, veličina, smjer i dubina prodora, prijelom koštanih struktura, prisutnost ozljede mozga, hematoma ili zraka u lubanjskoj šupljini. U slučajevima kada je strano tijelo drvo ili drugi vegetacijski objekt, poželjna je primjena magnetske rezonancije zbog niske radioosjetljivosti.[14] Kod i najmanje sumnje na ozljedu krvnih žila, radiološku obradu treba nadopuniti angiografijom.[15] Liječenje ove ozljede ima za cilj profilaksu tetanusa, prevenciju infekcije i uklanjanje stranog tijela. S obzirom na kontaminaciju orbitalnog sadržaja i unos bakterija u lubanjsku šupljinu, rizik nastajanja infekcije vrlo je velik. Antibiotska terapija mora biti uključena što ranije, a dužina njene primjene ovisi i o opsegu ranjavanja, ali se obično kreće oko 1–2 tjedna.[16] Iako postoje značajne razlike u izboru antibiotske profilakse, sve se više prihvaća preporuka Esposita i Walkera[17] za primjenu kombinacije ceftriaksona, vankomicina i metronidazola. Kirurška intervencija uklanjanja stranog tijela donosi se individualno. Velika i vidljiva strana tijela zahtijevaju uklanjanje, ali kod malih, za organizam inertnih stranih tijela, kirurška intervencija nije neophodna.[2,7–9] Kirurški pristup može biti dvojak, transorbitalni i transkranijalni. Odluka umnogome ovisi o rezultatu radiološkog pregleda temeljem kojega neurokirurg u dogovoru s oftalmologom i kirurgom glave i vrata donosi odluku. U našem prikazanom slučaju metalno strano tijelo je prodrlo putem orbite do koštanog zida i zabilo se u njega. S obzirom na to da je radiografski stršilo u intrakranij polovinom svoje dužine, a time izvršilo proboj tvrde moždane ovojnice, ova ozljeda je stekla status transorbitalne intrakranijalne prodorne ozljede. Iako je strano tijelo bilo malih dimenzija i bez teške očne ozljede i neurološkog deficita, odlučili smo se za njegovo uklanjanje zbog nesigurnoga metalnog podrijetla i njegove lokalizacije. Metalna strana tijela od olova, bakra i željeza mogu izazvati ozbiljne komplikacije i upalne reakcije.[14] Zbog neposredne blizine stranog tijela i optičkog živca, kao i sadržaja gornje orbitalne pukotine, bilo kakva naknadna upalna reakcija mogla bi imati ozbiljne posljedice zbog lezije živaca. Samim uklanjanjem metalnog, magnetičnoga stranog tijela omogućena je kasnija primjena magnetske rezonancije. Transorbitalna prodorna intrakranijalna ozljeda stranim tijelom rijetka je i neuobičajena. Njena pojava zahtijeva interdisciplinarnu brzu dijagnostiku i liječenje s ciljem sprječavanja ranih i kasnih komplikacija.[18,19] Ovakvim pristupom može se postići dobar rezultat kao i u ovom prikazanom slučaju.

LITERATURA

1. *Gennarelli TA, Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Alves WM.* Mortalyty of patients with head injury and extracranial injury treated in trauma centers. J Trauma. 1989;19:1193–201.
2. *Turbin RE, Maxwell DN, Langer PD, Frohman LP, Hubbi B, Wolonsky L i sur.* Patterns of transorbital intracranial injury: A review and Comparison of occult and non-occult case. Surv Ophthalmol. 2006;51:449–60.
3. *Santander XA, Revuelta JM, Cotua C, Rodriguez BA, de Leyva Moreno P, Mazzei AS.* Occult tranorbital intracrainial injury by Windshield wiper handle: case report and review of literature. Wold Neurosurg. 2019;126:530–2.
4. *Arslan M, Eseoğlu M, Güdü BO, Demir I.* Transorbital orbitocranial penetrating injury caused by a metal bar. J Neurosci Rural Pract. 2012;3:178–81.
5. *Su YM, Changchien CH.* Self-inflicted, trans-optic canal, intracranial penetrating injury with a ballpoint pen. J Surg Case Rep. 2016;16:2016 (3):rjw034.

6. *Ren Y, You C.* Management strategy of a transorbital penetrating injury by a wooden stick. Neurol India. 2020;68:509–11.
7. *Turbin RE, Levin F, Maxwell DN.* Recognition of transorbital intracranial injury. Clin Ophthalmol. 2007;1:85–9.
8. *Balasubramanian C, Kaliaperumal C, Jadun CK, Dias PS.* Transorbital intracranial penetrating injury-an anatomical classification. Surg Neurol. 2009;71:238–40.
9. *Prasetyo E, Oley MC, Sumual V, Faruk M.* Transorbital-penetrating intracranial injury due to a homemade metal arrow: A case report. Ann Med Surg (Lond). 2020;57:183–9.
10. *Filkelstein M, Legmann A, Rubin PAD.* Projectile Metallic Foreign Bodies in the Orbit: A Retrospective Study of Epidemiologic Factors, Management, and Outcomes. Ophthalmology. 1197; 104:93–103.
11. *Kubal WS.* Imaging of orbital trauma. Radiographics. 2008; 28:1929–39.
12. *Winegar BA, Gutierrez JE.* Imaging of orbital trauma and emergent non-traumatic conditions. Neuroimaging Clin N Am. 2015;25:439– 56.
13. *Schreckinger M, Orringer D, Thompson BG, La Marca F, Sagher O.* Transorbital penetrating injury: case series, review of the literature, and proposed management algorithm. J Neurosurg. 2011;114:53–61.
14. *Pinto A, Brunese L, Daniele S, Faggiani A, Guarnieri G, Muto M i sur.* Role of computed tomography in the assessment of intraorbital foreign bodies. Semin Ultrasound CT MR. 2012; 33:392–5.
15. *Riley JP, Boucher AB, Kim DS, Barrow DL, Reynolds MR.* The Role of Intraoperative Cerebral Angiography in Transorbital Intracranial Penetrating Trauma: A Case Report and Literature Review. World Neurosurg. 2017;97:761. e5-761.e10.
16. *Kazim SF, Shamim MS, Tahir MZ, Enam SA, Waheed S.* Management of penetrating brain injury. J Emerg Trauma Shock. 2011;4:395–402.
17. *Esposito DP, Walker JB.* Contemporary Management of Penetrating Brain Injury. Neurosurg Q. 2009;19:249–54.
18. *Lin HL, Lee HC, Cho DY.* Management of transorbital brain injury. J Chin Med Assoc. 2007;70:36–8.
19. *Dekker AP, El-Sawy AH, Rejali DS.* An unusual transorbital penetrating injury and principles of management. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2014;7: 310–2.

Vijest | News

Tridesetosmi seminar

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

Split, 25. – 29. travnja 2022. godine



Organizator: Klinički bolnički centar Split – Klinika za dječje bolesti
Stručni organizatori: Hrvatsko pedijatrijsko društvo
Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu
Hrvatska udruga medicinskih sestara – pedijatrijsko društvo
Sveučilište u Splitu – Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
Voditeljica: prim. doc. dr. sc. Branka Polić
Zamjenik: prim. prof. dr. sc. Joško Markić
Stručni savjetnici: prof. dr. sc. Livio Balarin, prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj, doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija

ZNANSTVENI PROGRAM

Hrvatska proljetna pedijatrijska škola je trajni poslijediplomski tečaj I. kategorije s međunarodnim sudjelovanjem. Namijenjena je specijalistima pedijatrije, školske i adolescentne medicine, svim liječnicima, specijalizantima, medicinskim sestrama i tehničarima te suradnim medicinskim strukama koje se bave zdravstvenom zaštitom i skrbi o djeci.

Hrvatska liječnička komora i Hrvatska komora medicinskih sestara boduju sudjelovanje na seminaru prema pravilnicima komora.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

- Gastroenterologija
- COVID-19 u dječjoj dobi
- Nefrologija

Liječ Vjesn 2022;144:44–46
https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-5

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Epizodni angioedem s eozinofilijom (Gleichov sindrom) – dijagnostički izazov

Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) – a diagnostic challenge

Ana Marija Valetić[1]✉, Joško Mitrović[2], Marija Jelušić[3], Branimir Anić[4], Jadranka Morović Vergles[2]

[1] Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[3] Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
ANGIOEDEM – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije;
EOZINOFILIJA – komplikacije;
LEUKOCITOZA – komplikacije;
IMUNOGLOBULIN M – u krvi; VRUĆICA;
GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba;
HIPEREOZINOFILNI SINDROM

SAŽETAK. Epizodni angioedem s eozinofilijom, poznat i kao Gleichov sindrom, izuzetno je rijedak poremećaj karakteriziran ponavljajućom pojavom angioedema, urtikarije, vrućice, porastom tjelesne težine, uz povišene serumske vrijednosti imunoglobulina M i leukocitozu sa značajnom eozinofilijom. Uzrok i patofiziološki mehanizmi nastanka bolesti nisu u potpunosti razjašnjeni. Javlja se većinom kod djece, odnosno odraslih osoba mlađe životne dobi. Prvi izbor u liječenju jesu glukokortikoidi, a prognoza je većinom dobra. U radu smo prikazali bolesnika kojemu smo na osnovi ponavljajućih epizoda angioedema i febriliteta uz prisustvo leukocitoze s eozinofilijom i povišenih vrijednosti imunoglobulina M postavili dijagnozu Gleichovog sindroma. Bolesnik je nakon primjene glukokortikoida tijekom četiri godine praćenja u stabilnoj remisiji bolesti.

Descriptors
ANGIOEDEMA – complications, diagnosis, drug therapy;
EOSINOPHILIA – complications;
LEUKOCYTOSIS – complications;
IMMUNOGLOBULIN M – blood; FEVER;
GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use;
HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME

SUMMARY. Episodic angioedema with eosinophilia, also known as Gleich syndrome, is an extremely rare disorder characterized by recurrent occurrence of angioedema, urticaria, fever, increased body weight, elevated serum values of immunoglobulin M, and leukocytosis with significant eosinophilia. The cause and pathogenesis of the disease are not fully clarified. It occurs mostly in children or adults of younger age. The first choice of treatment are glucocorticoids, and the prognosis is mostly good. We report a case of a patient who was diagnosed with Gleich syndrome based on recurrent episodes of angioedema and fever in the presence of leukocytosis with eosinophilia and elevated immunoglobulin M values. The patient has been in stabile remission for four years since the administration of glucocorticoids.

Epizodni angioedem s eozinofilijom (EAE) ili Gleichov sindrom izuzetno je rijedak poremećaj karakteriziran ponavljajućom pojavom angioedema, urtikarije, vrućice, porastom tjelesne težine, uz povišene serumske vrijednosti imunoglobulina M (IgM) i leukocitozu sa značajnom eozinofilijom. Simptomi i znakovi bolesti najčešće se javljaju u intervalima od tri do četiri tjedna i prolaze spontano.[1,2] Sindrom su prvi put opisali 1984. godine Gleich i suradnici[1], a do sada je u literaturi opisano oko stotinu bolesnika većinom mlađe životne dobi (10 do 34 godine)[3,4]. Uzrok i mehanizam nastanka ove bolesti nisu u potpunosti razjašnjeni, kao ni uloga eozinofila u razvoju kliničke slike. Prema nekim istraživanjima uočena je povezanost sa cikličkim izmjenama serumskih vrijednosti interleukina 5 (IL-5)[5] i/ili čimbenika stimulacije granulocita-makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF)[6]. Kod manjeg broja bolesnika s EAE pronađena je klonalna ekspanzija aberantnih CD3-CD4+ limfocita T. Detekcija citokina Th2 unutar aktiviranih CD4 T-stanica i već ranije spomenuta povišena vrijednost serumskog IL-5 može govoriti u prilog tomu da je hipereozinofilija zapravo posredovana T-stanicama.[2,3] Benigan klinički tijek EAE i pošteda od oštećenja unutarnjih organa razlikuje ove bolesnike od bolesnika koji boluju od idiopatskoga hipereozinofilnog sindroma (HES).[1] Nadalje, povišene vrijednosti IgM-a nisu specifične za bolesnike s HES-om.[2] Mnogi autori smatraju kako je EAE zaseban entitet, dok neki smatraju kako se ova dva sindroma zapravo preklapaju.[7] U ovom radu prikazali smo bolesnika s epizodama angioedema, hipereozinfilije i povišenim vrijednostima IgM-a, u kojega je postavljena dijagnoza Gleichova sindroma.

Prikaz bolesnika

Kod bolesnika se u dobi od petnaest godina prvi put javljaju simptomi bolesti u obliku recidivirajućih

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ana Marija Valetić, dr. med.,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb,
e-pošta: valetic.anamarija@hotmail.com

Primljeno 3. ožujka 2021., prihvaćeno 30. studenoga 2021.

angioedema podlaktica i lica praćenih crvenilom uz febrilitet do 38,2°C. Tegobe su se javljale spontano svakih mjesec dana, bez jasnih provocirajućih čimbenika, te spontano prolazile nakon nekoliko dana. Prvotno je kod bolesnika učinjena opsežna pedijatrijska dijagnostička obrada. Iz tada učinjenih nalaza izdvajamo progresivnu leukocitozu do maksimalno 41,03 × 10^9/L (n.v. 4,4–11,6× 10^9/L) uz porast udjela eozinofila u diferencijalnoj krvnoj slici (do 78%), urednu brzinu sedimentacije eritrocita (SE) i blago povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina 10,2 mg/L (n. v. 0,0–5,0 mg/L). Serološki nalazi (antiCCP, C3, C4, ANA, histoni, SS-A, SS-B, Sm, U1-RNP, DNA-topo1, Jo-1, CENP-B, ANCA, CH50) bili su negativni. Koncentracije triptaze i C1-inhibitora u serumu bile su u granicama referentnih vrijednosti. Vrijednost imunoglobulina M je varirala od 17,63 g/l do 5,48 g/l (n. v. 0,23–2,59 g/l). Imunoglobulin E je iznosio 65,0 (n. v. do 87 kU/L). Mikrobiološkom obradom stolice na parazite i serološkom obradom na toksoplazmu nije izoliran patološki uzročnik. Citološkim pregledom punktata koštane srži nađeni su prijelazni i zreli eozinofilni oblici u udjelu od 21%. Citogenetskom analizom stanica koštane srži nisu dokazane delecije receptora za čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (engl. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) alfa i beta niti fuzijski prijepis FIP1L1 – PDGFRα gena. Alel specifičnom lančanom reakcijom polimeraze (engl. *allele-specific polymerase chain reaction*, ASP PCR) nije dokazana mutacija D816V gena c-kit. Imunofenotipizacijom koštane srži nije nađeno patoloških naznaka u limfocitnoj frakciji koštane srži (T-stanice su zrelog fenotipa i urednog sadržaja pan-T biljega). Patohistološkim pregledom bioptata zahvaćene kože i mišića podlaktice opisan je oskudni kronični upalni infiltrat uz prisutnost eozinofila oko krvnih žila i u vezivu mišića. Imunoflorescencijom u bioptatu nisu nađeni IgA, IgM, IgG, C1q i C3. Kliničkom i opsežnom slikovnom obradom (rendgen srca i pluća, ultrazvuk abdomena, ehokardiografija) nije dokazano oštećenje unutarnjih organa. Započeta je terapija metilprednizolonom u dozi od 0,6 mg po kilogramu intravenski uz postupnu redukciju doze, na što dolazi do poboljšanja kliničke slike i laboratorijskih nalaza, osim vrijednosti IgM-a koje su i dalje blaže povišene. Dvanaest mjeseci nakon hospitalizacije ponovljen je dijagnostički postupak kojim nisu nađena oštećenja unutarnjih organa (laboratorijski nalazi, 24-satna proteinurija, kompjuterska tomografija prsnog koša, ultrazvuk srca i trbuha, spirometrija, difuzijski kapacitet, elektrokaridogram). U laboratorijskim nalazima prati se uredna vrijednost eozinofila. Nastavljeno je liječenje glukokortikoidnom terapijom (metilprednizolon) u dozi od 8 mg i 4 mg. Bolesnik nakon punoljetnosti nastavlja liječenje kod specijalista internista-reumatologa i kliničkog imunologa te je na osnovi ranije učinjene pedijatrijske obrade i dodatne kliničke, laboratorijske i slikovne evaluacije, postavljena dijagnoza Gleichova sindroma. Nastavljeno je liječenje niskim dozama glukokortikoida uz koje se tijekom četiri godine prati stabilna remisija bolesti. U laboratorijskim nalazima i nadalje su vidljive oscilirajuće vrijednosti IgM, neovisno o aktivnosti bolesti i dozi glukokortikoida.

Rasprava

U diferencijalnoj dijagnostici hipereozinofilnih sindroma važno je razmotriti i mogućnost postojanja Gleichova sindroma. Iako klinička slika i laboratorijski nalazi kod EAE i HES-a u početku bolesti mogu biti slični, velike su razlike u daljnjem tijeku i prognozi. Kriteriji za postavljanje dijagnoze HES-a su: hipereozinofilija viša od 1,5 x 10^9/L u razmaku od najmanje mjesec dana i dokaz o oštećenju barem jednog unutarnjeg organa.[8] Učinjenom opsežnom obradom kod našeg bolesnika za sada nije utvrđeno oštećenje unutarnjih organa, a laboratorijskim praćenjem zabilježene su varijabilne apsolutne vrijednosti eozinofila, koje su u akutnoj fazi više, dok su se u nekoliko navrata i normalizirale. Kako bi se isključila mijeloproliferativna bolest, odnosno mijeloproliferativna varijanta HES-a (M-HES) učinjena je genetska analiza kojom nisu dokazane kromosomske abnormalnosti (PDGFRα i β, FIP1L1 – PDGFRα). Nadalje, nije pronađena anemija i/ili trombocitopenija, povišene serumske vrijednosti vitamina B12, hepatosplenomegalija i cirkulirajući prekursori leukocita, što bi također moglo ukazivati na mijeloproliferaciju. [9] Kod limfocitne varijante HES-a (L-HES), uz zahvaćanje ostalih organa, zahvaćena je i koža te meka tkiva. Kod nekih bolesnika s EAE i L-HES-om dokazane su stanice koje proizvode IL-5 u perifernoj krvi[10] i aberantni fenotip CD3-CD4+ limfocita T.[2,11] Bolesnici s L-HES-om imaju povišene vrijednosti imunoglobulina E (IgE), zahvaćanje kože i limfadenopatiju, a trećina bolesnika ima i povišen apsolutni broj limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici.[11] Kod našeg bolesnika kliničkom i slikovnom obradom nije pronađena limfadenopatija, a vrijednosti IgE i limfocita bile su cijelo vrijeme praćenja uredne. Klonalna eozinofilija može biti prisutna i kod bolesnika s mutacijom D816V c-kit u sistemskoj mastocitozi.[12] U ovom slučaju nije dokazana mutacija gena c-kit.

Khoury i suradnici proveli su istraživanje na četiri bolesnika s EAE i dokazali da cikličke promjene nisu prisutne samo u broju eozinofila, već i drugih staničnih loza, uključujući limfocite, neutrofile i mastocite.[2] Analizom staničnih loza, osim hipereozinfilije, nismo uočili promjene.

Nakon završetka obrade i isključivanja mogućih drugih uzroka hipereozinofilije i HES-a započeto je liječenje parenteralnim glukokortikoidima. U liječenju bolesnika s EAE prva linija su glukokortikoidi

zbog svog djelovanja na supresiju proliferacije eozinofila i stvaranje citokina u limfocitima T. Glukokortikoidi pokazuju povoljan učinak na apsolutne vrijednosti eozinofila i kliničku sliku.[13] U slučaju neučinkovitosti i pojave komplikacija dugotrajnog uzimanja glukokortikoida postoje dodatne terapijske mogućnosti. Nekoliko je zabilježenih slučajeva uspješnog liječenja EAE imatinibom (inhibitor tirozin-kinaze). U istraživanju Scrantona i suradnika pretpostavka je da je uspješnost liječenja povezana s mutiranom kinazom koja je osjetljiva na imatinib, a koju nalazimo i kod bolesnika s HES-om i kroničnom mijeloidnom leukemijom.[14] Nekoliko bolesnika je uspješno liječeno i intravenskom primjenom imunoglobulina.[15] U literaturi se spominju i dva biološka lijeka za liječenje bolesnika s EAE, mepolizumab i omalizumab. U radu korejskih znanstvenika jedan bolesnik je liječen omalizumabom (protutijelo na IgE), a tijekom 18 mjeseci praćenja nije došlo do ponovne pojave simptoma bolesti. Omalizumab djeluje posredno blokirajući slobodni IgE i tako smanjuje broj bazofila, mastocita i drugih upalnih stanica, pa i eozinofila (kod bolesnika s alergijskom astmom smanjena je eozinofilija u tkivima i dišnim putevima).[4]

Mepolizumab je monoklonalno protutijelo na IL-5 koje je učinkovito kod bolesnika s HES-om koji ne reagiraju na glukokortikoide.[16] Kako je već ranije spomenuto, jedan od dokazanih patofizioloških mehanizama nastanka Gleichova sindroma jest pretjerano stvaranje IL-5 pa reguliranje ovog interlukina može utjecati na kontroliranje upalnog odgovora.

Zaključak

Kako je EAE vrlo rijedak poremećaj, važno je na temelju detaljne anamneze, kliničke slike i laboratorijske obrade posumnjati na moguću dijagnozu. Također je izrazito važno učiniti cjelokupnu dijagnostičku obradu kako bi se isključili ostali mogući uzroci hipereozinofilije i varijante HES-a. Bolesnika je potrebno redovito pratiti zbog razvoja mogućih komplikacija u smislu oštećenja unutarnjih organa. EAE je relativno nedavno opisan u literaturi, prognoza za bolesnike još uvijek nije dovoljno istražena, no izgleda da bolest ima povoljan klinički tijek.

LITERATURA

1. *Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF.* Episodic angioedema associated with eosinophilia. N Engl J Med. 1984;310(25):1621–6.
2. *Khoury P, Herold J, Alpaugh A, Dinerman E, Holland-Thomas N, Stoddard J i sur.* Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multilineage cell cycling disorder. Haematologica. 2015;100(3):300–7.
3. *Up To Date.* https://www.uptodate.com/contents/hypereosinophilic-syndromes-clinical-manifestations-pathophysiology-and-diagnosis. Pristupljeno: 18. kolovoza 2019.
4. *Cho HJ, Yoo HS, Kim MA, Shin YS, Ye YM, Nahm DH i sur.* Clinical characteristics of angioedema with eosinophilia. Allergy Asthma Immunol Res. 2014 Jul;6(4):362–5.
5. *Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N i sur.* Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. Blood. 1992;79(3):688–92.
6. *Bochner BS, Friedman B, Krishnaswami G, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kroegel C.* Episodic eosinophilia-myalgia-like syndrome in a patient without L-tryptophan use: association with eosinophil activation and increased serum levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Allergy Clin Immunol. 1991;88(4):629–36.
7. *Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU i sur.* The Hypereosinophilic Syndromes Working Group. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(6):1292–302.
8. *Hardy WR, Anderson RE.* The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med. 1968; 68: 1220–9.
9. *Bain BJ, Fletcher SH.* Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome. Immunol Allergy Clin North Am. 2007;27(3):377.
10. *Roufosse F, Cogan E, Goldman M.* Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2007;27(3):389–413.
11. *Lefèvre G, Copin MC, Staumont-Sallé D, Avenel-Audran M, Aubert H, Taieb A i sur.* The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. Medicine (Baltimore). 2014;93(17): 255–66.
12. *Pardanani A, Tefferi A.* Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. Curr Opin Hematol. 2010; 17(2):125–32.
13. *Liu F, Hu W, Liu H, Zhang M, Sang H.* Episodic angioedema associated with eosinophilia. Anais Brasil Dermatol. 2017;92 (4):534–536.
14. *Scranton SE, Wild CA, England RW.* Episodic angioedema with eosinophilia: successful treatment with imatinib. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:172–4.
15. *Orson FM.* Intravenous immunoglobulin therapy suppresses manifestations of the angioedema with hypereosinophilia syndrome. Am J Med Sci. 2003;326:94–7.
16. *Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU i sur.* Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med. 2008; 358(12):1215–28.

Liječ Vjesn 2022;144:47–51
https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-6

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Usporedba kratkoročnog ishoda nakon laserske hemoroidoplastike i klasične hemoroidektomije po Morgan-Milliganu

Short-term outcome comparison after laser hemorrhoidoplasty and Morgan-Milligan classic hemorrhoidectomy

Ludvig Letica[1], Ilija Perutina[2]✉

[1] Sveučilišna klinička bolnica Mostar
[2] Dom zdravlja Stolac

Deskriptori
HEMOROIDI – kirurgija;
HEMOROIDEKTOMIJA – metode;
LIJEČENJE LASEROM – metode;
MINIMALNO INVAZIVNI KIRURŠKI ZAHVATI – metode;
POSLIJEOPERACIJSKA BOL;
DULJINA BORAVKA U BOLNICI;
ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Cilj:* Cilj ovog istraživanja jest usporediti kratkoročni ishod nakon laserske procedure u odnosu na Morgan-Milliganovu proceduru odstranjenja hemoroidalnih čvorova. *Metode:* Studija uključuje bolesnike s dijagnosticiranom hemoroidalnom bolesti III. i IV. stadija. Njih 25 je kirurški liječeno Morgan-Milliganovom metodom na Klinici za kirurgiju Sveučilišne kliničke bolnice Mostar, a 25 laserskom hemoroidoplastikom u privatnoj poliklinici u Mostaru. Dio podataka prikupljen iz bolničkoga informacijskog sustava te povijesti bolesti iz poliklinike daje podatke o spolu, vrsti operativnog pristupa, trajanju hospitalizacije te cijeni kirurškog postupka. Drugi dio se sastoji od odgovora na telefonski upitnik o poslijeoperativnom intenzitetu boli, mjerenom numeričkom ljestvicom boli, 1., 7. i 14. dana nakon operacije, o duljini trajanja boli te duljini trajanja oporavka. *Rezultati:* Studija pokazuje kako je hemoroidalna bolest kirurški tretirana više kod muškaraca (74%) nego žena (26%). Trajanje hospitalizacije je dva sata nakon laserske procedure, u odnosu na prosječno 7 dana nakon Morgan-Milliganove procedure. Postoji statistički značajna razlika između grupe s Morgan-Milliganovom hemoroidektomijom (KHE) i grupe s laserskom hemoroidoplastikom (LHP) prema kratkoročnom ishodu. Poslijeoperativni intenzitet boli, mjeren numeričkom ljestvicom boli, tijekom prvog dana je 6,20 kod KHE i 3,48 kod LHP grupe, nakon sedam dana 3,44 kod KHE i 1,12 kod LHP grupe, te nakon četrnaest dana 1,52 kod KHE i 0,44 kod LHP grupe. Duljina trajanja boli je 14 dana kod KHE grupe u odnosu na 3 dana kod LHP. Duljina trajanja oporavka je u prosjeku 30 dana kod KHE te 5 kod LHP. *Zaključak:* Minimalno invazivna laserska hemoroidoplastika rezultira boljim kratkoročnim ishodom, ali je skuplja metoda nego klasična hemoroidektomija. Naši rezultati predlažu unutarhemoroidalno liječenje laserom umjesto klasične hemoroidektomije, ako je dostupno, zbog manjega poslijeoperativnog intenziteta boli, duljine trajanja boli, duljine trajanja oporavka te hospitalizacije u vremenu od dva sata.

Descriptors
HEMORRHOIDS – surgery;
HEMORRHOIDECTOMY – methods;
LASER THERAPY – methods;
MINIMALLY INVASIVE SURGICAL PROCEDURES – methods;
PAIN, POSTOPERATIVE;
LENGTH OF STAY;
TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Aim:* The aim of this study is to compare hemorrhoid laser procedure with Morgan-Milligan surgical procedure for short-term outcome. *Methods:* The research sample included patients with verified 3rd or 4th stage hemorrhoidal disease. Twenty-five of them were provided surgical Morgan-Milligan treatment at the Clinic for Surgery at the University Clinical Hospital Mostar, and 25 underwent laser hemorrhoidoplasty treatment in a private polyclinic in Mostar. The part of the data collected from the hospital network system and medical history from the polyclinic supplied information about gender, operative technique, duration of hospitalization, and surgical treatment price. The other part of the data is composed of phone answers of patients about postoperative pain on the 1st, 7th, and 14th day after the procedure, pain duration, and recovery time duration. *Results:* The study has shown that more men (74%) were surgically treated for hemorrhoidal disease than women (26%). Hospitalization time was two hours after laser procedure, but about seven days after Morgan-Milligan procedure. There was a statistically significant difference between classic Morgan-Milligan hemorrhoidectomy (CHE) group and laser hemorrhoidoplasty (LHP) group regarding the short-term outcome. Pain intensity, measured by numerical rating scale, during the first day was 6.20 in CHE, and 3.48 in LHP group, after seven days 3.44 in CHE and 1.12 in LHP, and after 14 days 1.52 in CHE and 0.44 in LHP group. Pain duration after procedures was 14 days in CHE group compared to three in LHP. Recovery time duration was about 30 days in CHE group and five in LHP. *Conclusion:* Minimally invasive laser hemorrhoidoplasty procedure results in better short-term outcome than open surgical hemorrhoidectomy, but is more expensive. Our results suggest that intrahemorrhoidal diode laser treatment, if available, is preferred to open hemorrhoidectomy due to lower postoperative pain intensity, pain duration time, recovery time period, and hospitalization of two hours.

Istraživanje provedeno:
Klinika za kirurgiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar
Poliklinika MAK Mostar

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ilija Perutina, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5386-9701
Borojevići bb, 88360 Stolac, Bosna i Hercegovina, e-pošta: ilija.perutina@gmail.com

Primljeno 10. prosinca 2020., prihvaćeno 12. srpnja 2021.

Više od 20 stoljeća povijesti hemoroida obilježeno je brojnim patogenetskim teorijama, među kojima vaskularna i teorija klizanja analne sluznice još vrijedi, konzervativnim i kirurškim pristupima liječenja čija osnova nije bitno promijenjena od vremena Hipokrata[1].*

U suvremenom svijetu hemoroidi su najučestaliji poremećaji anorektalne regije i često se susreću u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, gastroenterološkim i odjelima hitne pomoći te kirurškim klinikama. Naziv *hemoroidi* opisuje normalnu anatomsku strukturu, ali često se pogrešno koristi prilikom opisivanja patološkog procesa simptomatske hemoroidalne bolesti, koja predstavlja proširenje vaskularnih struktura analnog kanala, odnosno simptomatsko proširenje i/ili distalno pomjeranje analnih kolumni.[3,4] U etiologiji različiti čimbenici rizika impliciraju, uključujući uspravno držanje ljudi, starenje, trudnoću, naslijeđe, konstipaciju, kroničnu dijareju i provođenje dužeg vremena na zahodu, npr. čitanje i naprezanje.[5]

Studija Riss pokazuje da je 40% oboljelih asimptomatskih.[6] Simptomatski pojedinci prezentiraju bezbolno rektalno krvarenje i prolaps hemoroidalnih čvorova kao glavne simptome ove bolesti. Krvarenje može biti u obliku svježe krvi u stolici, tragova svježe krvi na toaletnom papiru ili masovnijeg krvarenja pri defekaciji ili nakon nje, uz razvoj sekundarne anemije.[7]

Jednom utvrđena, hemoroidalna bolest ima tendenciju pogoršavanja tijekom vremena.[8] U blažim slučajevima dovoljne su mjere regulacije stolice, što uključuje dijetu bogatu vlaknima, izbjegavanje duljeg sjedenja, pravilnu higijenu analne regije, redovnu fizičku aktivnost, izbjegavanje lijekova koji uzrokuju konstipaciju i tople sjedeće kupke. Brojni lokalni pripravci u obliku krema i supozitorija smanjuju analnu iritaciju i bol, ali rijetko pridonose dugoročnoj dobiti. Oralni flavonoidi dostupni su kao mikronizirana pročišćena flavonoidna frakcija (MPFF), koja sadrži 90% diosmina i 10% hesperidina kao aktivne tvari, imaju višestruko djelovanje: protuupalni učinak, porast vaskularnog tonusa, limfna drenaža, smanjenje venskog kapaciteta, viskoznosti i kapilarne propusnosti.

Budući da su kirurške metode hemoroidektomije povezane sa značajnim poslijeoperativnim komplikacijama, uključujući bol, krvarenje, analne strikture, rezultirajući dugotrajnim oporavkom, došlo je do unaprjeđenja minimalno invazivnih procedura: podvezivanje gumenom ligaturom (RBL), skleroterapija, fotokoagulacija laserom i infracrvenim zračenjem, elektrokoagulacija i *heater*-proba, krioterapija, manualna analna dilatacija, hemoroidekomija ultrazvučnim skalpelom, doplerom vođeno podvezivanje hemoroidalnih arterija.[9] Sve nabrojene metode rezultiraju nastankom vrijeda iznad hemoroidalnog tkiva, a cijeljenjem rane fibroza dovodi do fiksacije sluznice.[3]

Laserska hemoroidoplastika izvodi se laserom, fiberoptičkim vlaknom, kojim se laserska radijalna zraka aplicira na žile hranilice hemoroida. Kroz minimalne otvore pored anusa uvodi se sonda koja dovodi do fibrozne reakcije endotelnih stanica rezultirajući suženjem krvnih žila i stanica vezivnog tkiva u perihemoroidalnom prostoru omogućujući retrakciju i fiksaciju hemoroida u analnom kanalu. Kirurško liječenje hemoroidalne bolesti unutarnjih hemoroida indicirano je kod neuspješnoga konzervativnog liječenja, kod istodobnog postojanja hemoroidalne bolesti i neke druge benigne anorektalne bolesti te kod hemoroida trećeg i četvrtog stupnja s izraženim simptomima. Odstrane se tri glavna jastučića, peteljka s krvnim žilama se podveže, rana se ostavi otvorenom, a između defekata se ostavi most kože od najmanje 1 cm u svrhu sprječavanja poslijeoperativne analne stenoze. U praksi se često susreće kombinacija dviju tehnika, jedne konzervativne i jedne kirurške, osobito u liječenju III. i IV. stadija hemoroidalne bolesti. Studija provedena na klinici u Aloki na Kosovu pokazuje značajne razlike u poslijeoperativnom tijeku između bolesnika podvrgnutih laserskoj hemoroidoplastici i klasičnoj hemoroidektomiji po Morgan-Milliganu. Poslijeoperativni intenzitet boli, mjeren pomoću *Visual Analogue Score*, bio je manji, a trajanje boli u danima kraće kod laserske hemoroidoplastike u odnosu na klasičnu hemoroidektomiju po Morgan-Milliganu.[10]

Budući da su etiologija i patofiziologija hemoroidalne bolesti mnogostruke, očekivano je kako je pristup liječenju multidisciplinaran. Problematiku pojavnosti smanjila bi prevencija nastanka, koja uključuje vlaknastu prehranu, fizičku aktivnost, regulaciju stolice te izbjegavanje duljeg sjedenja i lijekova koji uzrokuju konstipaciju. Nepoznanica i dalje ostaje točna patofiziologija bolesti, koja bi spoznajom olakšala pristup medikamentnom liječenju, što je jedan od glavnih ciljeva u budućem liječenju hemoroidalne bolesti.

Značajnu novost u minimalno invazivnim procedurama omogućila je upotreba ultrazvučnih signala (*Doppler*) koji precizno prikazuju žile hranilice hemoroidalnih čvorova te zahvaljujući skalpelu ili podvezivanju omogućuju efektivno odstranjenje. Time predstavljaju podlogu za razvoj bezbolne i sigurne jednodnevne kirurgije. U odnosu na kirurške metode, brži je razvoj minimalno invazivnih metoda zbog lakšega poslijeoperativnog tijeka obilježenog manjim intenzitetom i kraćim trajanjem boli te bržim povratkom svakodnevnim aktivnostima, pa je usporedba između

* Neki izvori smatraju da su čak utjecali i na povijesni tijek. Naime, francuski car Napoleon, koji je bolovao od hemoroidalne bolesti, na dan odlučujuće bitke u Waterloou imao je bolove zbog tromboziranih hemoroida, što je utjecalo na vođenje presudne bitke.[2]

laserske hemoroidoplastike i klasične Morgan-Milliganove hemoroidektomije ujedno i predmet istraživanja ovoga znanstvenog rada. Kod uznapredovalih stadija sve se više koriste minimalno invazivne procedure zbog bržeg oporavka, međutim cijena, jednokratna upotreba instrumenata, mogućnost relapsa i nedovoljna vještina kirurga čimbenici su koji bolesnike vode klasičnim invazivnim postupcima. U godinama koje slijede potrebno je unaprijediti minimalno invazivne procedure i educirati kirurge kako bi se relaps bolesti smanjio na minimalne razine. Hipoteze ovog rada jesu: poslijeoperativna bol je slabijeg intenziteta i kraćeg trajanja nakon laserske hemoroidoplastike, a trajanje oporavka je dulje nakon klasične Morgan-Milliganove hemoroidektomije.

Metode

Provedeno je presječno istraživanje koje je obuhvatilo 50 ispitanika s dijagnozom hemoroidalne bolesti od kojih je polovina liječena laserskom hemoroidoplastikom u privatnoj poliklinici u Mostaru, a druga polovina klasičnom hemoroidektomijom po Morgan-Milliganu na Odjelu za kirurgiju Sveučilišne kliničke bolnice Mostar u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. godine.

Ispitanici su podijeljeni:

1. prema spolu u dvije skupine;
2. prema vrsti operativnog zahvata u dvije skupine (laserska hemoroidoplastika, klasična hemoroidektomija po Morgan-Milliganu).

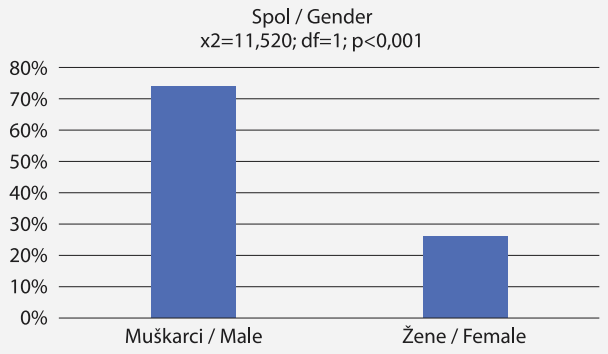
Prikupljanje podataka temelji se dijelom na otpusnim pismima iz bolničkoga informacijskog sustava SKB-a i povijesti bolesti iz poliklinike u kojima se nalaze sljedeći parametri istraživanja: spol, pristup kirurškom liječenju, duljina trajanja hospitalizacije. Drugi dio je telefonski upitnik prema kojemu su dobiveni poslijeoperativni intenzitet boli 1., 7. i 14. dana, mjeren numeričkom ljestvicom boli, zatim duljina trajanja boli te duljina trajanja oporavka. Cijena kirurškog liječenja klasičnom Morgan-Milliganovom hemoroidektomijom u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici Mostar jest 874,40 konvertibilnih maraka, dok je cijena laserske hemoroidoplastike 2.892,14 konvertibilnih maraka, a dobivena aritmetičkom sredinom pet različitih poliklinika s područja Bosne i Hercegovine, Hrvatske i Srbije.

Za prikaz nominalnih varijabli korišteni su frekvencija i postupak. U analizi nominalnih varijabli korišten je hi-kvadrat test, a pri manjku očekivane frekvencije Fisherov egzaktni test. Mogućnost pogrješke prihvatila se pri $p<0,05$, te su razlike između skupina bile prihvaćene kao statistički značajne za $p<0,05$. Vrijednosti p koje se nisu mogle iskazati do najviše tri decimalna mjesta prikazane su kao $p<0,001$. Za statističku analizu dobivenih podataka rabljen je programski sustav *SPSS for Windows* (inačica 13.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) i *Microsoft Excel* (inačica Office 2010, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD). Etičko povjerenstvo SKB-a Mostar dalo je 17. lipnja 2020. suglasnost za odobrenje istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada pod naslovom: *Usporedba procedure i poslijeoperativnog tijeka između laserske hemoroidoplastike i klasične hemoroidektomije po Morgan-Milliganu*.

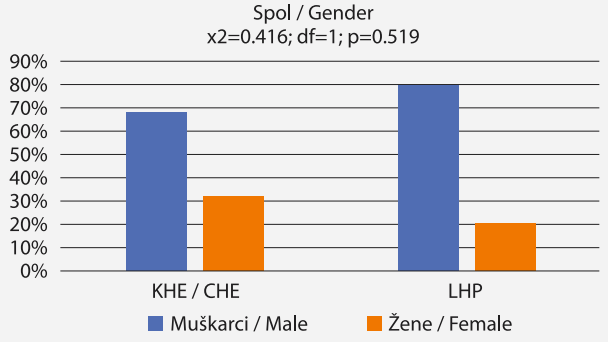
Rezultati

U istraživanju je sudjelovalo 37 ispitanika muškog spola te 13 ispitanica ženskog spola (slika 1). Klasičnoj Morgan-Milliganovoj metodi pristupilo je 17 ispitanika muškog spola te 8 ženskog, dok je laserskoj hemoroidoplastici pristupilo 20 ispitanika muškog spola, a 5 ženskog (slika 2).

Pacijenti operirani klasičnom hemoroidektomijom imali su statistički značajno dulje trajanje hospitalizacije, postizali značajno više rezultate na PIB (poslijeoperativni intenzitet boli) prilikom prvog, drugog i



Slika 1. Prikaz podjele ispitanika prema spolu
Figure 1. Presentation of gender distribution



Slika 2. Raspodjela spola u dva pristupa kirurškom liječenju, klasična Morgan-Milliganova hemoroidektomija i laserska hemoroidoplastika
Figure 2. Gender distribution in two approaches of surgical treatment, classic Morgan-Milligan hemorrhoidectomy and laser hemorrhoidoplasty

Tablica 1. Cijena, trajanje hospitalizacije, poslijeoperativni intenzitet boli prvog, sedmog i četrnaestog dana nakon pristupa, trajanje boli te duljina trajanja oporavka kod klasične hemoroidektomije u odnosu na lasersku hemoroidoplastiku

Table 1. Price, duration of hospitalization, postoperative pain intensity on the first, seventh and fourteenth day after the approach, pain duration, and recovery time duration in classic hemorrhoidectomy compared to laser hemorrhoidoplasty

	Operativni pristup / Operative approach				Z	p
	KHE* / CHE*		LHP** / LHP**			
	Median	IR	Median	IR		
Cijena / Price	874,4	0	2892,14	0	–7,000	**<0,001**
Trajanje hospitalizacije/ Duration of hospitalization	7	1	0,083	0	–6,500	**<0,001**
PIB*** 1. dan / PPI*** 1st day	6	2	3	2,5	–3,905	**<0,001**
PIB 7. dan / PPI 7th day	2	3	1	1,5	–3,907	**<0,001**
PIB 14. dan / PPI 14th day	1	1,5	0	1	–2,305	**0,021**
Trajanje boli / Pain duration	14	4,5	3	4	–5,668	**<0,001**
Duljina trajanja oporavka/ Recovery time duration	30	15	5	6	–5,932	**<0,001**

* Klasična hemoroidektomija / Classic hemorrhoidectomy
** Laserska hemoroidoplastika / Laser hemorrhoidoplasty
*** Poslijeoperativni intenzitet boli / Postoperative pain intensity

Tablica 2. Poslijeoperativni intenzitet boli prvog, sedmog i četrnaestog dana nakon pristupa, mjeren numeričkom ljestvicom boli (od 0 do 10) kod klasične hemoroidektomije u odnosu na lasersku hemoroidoplastiku

Table 2. Postoperative pain intensity on 1st, 7th and 14th day after the approach, measured by a numerical rating scale (0 to 10), in classic hemorrhoidectomy compared to laser hemorrhoidoplasty

Operativni pristup / Operative approach	PIB* 1. dan / PPI* 1st day		PIB 7. dan / PPI 7th day		PIB 14. dan / PPI 14th day	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
KHE**/CHE**	6,20	2,398	3,44	2,647	1,52	2,002
LHP***/LHP***	3,48	1,661	1,12	1,130	0,44	0,651

KHE: Wilk's λ=0,183; p<0,001; Parcijalni η^2=0,817 / CHE: Wilk's λ=0,183; p<0,001; Partial η^2=0,817
LHP: Wilk's λ=0,121; p<0,001; Parcijalni η^2=0,879 / LHP: Wilk's λ=0,121; p<0,001; Partial η^2=0,879
* Poslijeoperativni intenzitet boli / Postoperative pain intensity
** Klasična hemoroidektomija / Classic hemorrhoidectomy
*** Laserska hemoroidoplastika / Laser hemorrhoidoplasty

trećeg mjerenja, bol im je bila značajno duljeg trajanja, kao i duljina oporavka (tablica 1).

Analizom varijance za ponavljana mjerenja poslijeoperativnog intenziteta boli prvog, sedmog i četrnaestog dana, utvrđen je značajan kontinuiran pad intenziteta boli u tri različita mjerenja u oba operativna pristupa, kao i vrlo visok utjecaj intervencije na intenzitet boli (tablica 2).

Rasprava

Glavni rezultat ovoga presječnog istraživanja jest utvrđivanje slabijega poslijeoperativnog intenziteta boli, mjerenog numeričkom ljestvicom boli (od 0 do 10), prvog, sedmog i četrnaestog dana nakon operativnog zahvata kod ispitanika liječenih laserskom hemoroidoplastikom u odnosu na pacijente liječene klasičnom hemoroidektomijom po Morgan-Milliganu kod kojih je trajanje boli u danima dulje, kao i povratak svakodnevnim aktivnostima, odnosno duljina trajanja oporavka. Trajanje hospitalizacije je nakon laserske hemoroidoplastike kod svih ispitanika dva sata, za razliku od onih liječenih klasičnom hemoroidektomijom koji su u prosjeku bili hospitalizirani sedam dana.

Svi ispitanici su imali hemoroidalnu bolest III. ili IV. stadija, njih 25 je liječeno kirurškom tehnikom klasične Morgan-Milligan hemoroidektomije na Odjelu za kirurgiju Sveučilišne kliničke bolnice Mostar, a 25 ih je liječeno laserskom hemoroidoplastikom u privatnoj poliklinici. Iz studije su isključeni oni ispitanici koji nisu jasno odgovarali na upitnik te oni koji su odbili odgovarati uopće. Ograničenje predstavljaju oni koji su starije životne dobi te su umjesto njih odgovarala njihova djeca, kao i oni koji imaju dijagnosticiranu hemoroidalnu bolest III. i IV. stadija, no odbili su kirurško liječenje.

Budući da je uzrok hemoroidalne bolesti još nepoznat, pristup liječenju je mnogostruk, što predstavlja poteškoće u odabiru pravog liječenja. Nakon bilo koje operativne metode glavni problem predstavlja bol i nelagoda, što brojne pacijente sprječava u pristupu operativnom zahvatu. Studija iz Aloka prikazuje značajno manji poslijeoperativni intenzitet boli mjeren skalom VAS (*Visual Analogue Score*) kod liječenih laserskom hemoroidoplastikom u odnosu na klasičnu hemoroidektomiju, i to 5 : 0 za bol od 0 do 1, 15 : 18 za bol od 2 do 5, te 0 : 2 za bol preko 5 na ljestvici boli u ranom poslijeoperativnom vremenu. Prosječno trajanje operativnog zahvata bilo je 15,94 ± 3,5 minuta u grupi LHP, te 26,76 ± 5,8 minuta kod klasičnog pristupa ($p<0,01$). Krvarenje je prijavljeno kod jednog slučaja (bolesnik je uzimao aspirin). Bol koja je zahtijevala analgeziju nakon operacije prijavljena je u tri slučaja, jedan nakon laserske hemoroidoplastike te dva nakon otvorene operacije po Morgan-Milliganu.[10] Studija sa Sveučilišta iz Sao Paola, Brazil, potvrđuje kako laserska hemoroidektomija ima prednosti u hemostazi, baktericidnosti, brzom cijeljenju, izbjegavanju oštećenja okolnih struktura, manje poslijeoperativnih komplikacija, te manje krvarenja.[11] Poslijeoperativni intenzitet boli u prvih 24 sata bio je značajno manji u lasergrupi u usporedbi s Morgan-Milliganovom grupom. Tri bolesnika laser-grupe imali su trombozu hemoroidalnih čvorova 3–4 dana poslije laserske procedure, koja je otklonjena medicinskim tretmanom, a kod grupe Morgan-Milligan nije bilo slučajeva tromboze.[12]

Rezultati ovog istraživanja uklapaju se u rezultate dobivene u trima prethodno navedenim studijama. Kod uznapredovalih stadija sve se više koriste minimalno invazivne procedure zbog bržeg oporavka, no cijena je jedan od čimbenika koji bolesnike vodi klasičnim invazivnim pristupima. Problematiku pojavnosti bolesti smanjila bi prevencija nastanka, koja uključuje vlaknastu prehranu, fizičku aktivnost, regulaciju stolice te izbjegavanje duljeg sjedenja i lijekova koji uzrokuju konstipaciju. Jedan od glavnih ciljeva u budućem liječenju hemoroidalne bolesti ostaje spoznati točnu patofiziologiju bolesti, prevenirati nastajanje bolesti te liječiti minimalno invazivnim procedurama ukoliko su dostupne i dokazano učinkovite.

Zaključci

Poslijeoperativni intenzitet boli statistički je značajno slabiji i trajanje boli u danima statistički je značajno kraće nakon laserske hemoroidoplastike.

Trajanje oporavka je dulje nakon klasične Morgan-Milliganove hemoroidektomije.

Trajanje hospitalizacije je dva sata nakon laserske hemoroidoplastike u odnosu na prosječno sedam dana nakon klasične hemoroidektomije.

Većina oboljelih kirurški liječenih zbog uznapredovale hemoroidalne bolesti muškog su spola.

Posebna zahvala prof. dr. sc. Zdrinku Brekalu, prof. dr. sc. Katarini Vukojević i prof. dr. sc. Miroslavu Palameti na intelektualnoj pomoći pri izradi ovog rada.

LITERATURA

1. *Vieni S, Latteri F, Grassi N.* [Historical aspects of a frequent anal disease: haemorrhoids]. Chir Ital. 2004;56:745–8.
2. *Wlling DR, Wolff BG, Dozois RR.* Piles of defeat. Napoleon at Waterloo. Dis Colon Rectum. 1988;31:303–5.
3. *Beck DE, Steele SR, Wexner SD.* Hemorrhoidal disease. U: Metcalf AM. Fundamentals of Anorectal Surgery. London: WB Saunders; 1998, str. 281–305.
4. *Zhifei S, Migaly J.* Reveiw of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. Clin Colon Rectal Surg. 2016;29: 22–29.
5. *Villalba H, Abbas MA.* Hemorrhoids: Modern Remedies for an Ancient Disease. Perm J. 2007;11:74–6.
6. *Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G i sur.* The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis. 2012;27(2):215–20.
7. *Vrhovac B, Jakić B, Reiner Ž, Vucelić B.* Interna medicina. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2008.
8. *Brisinda G.* How to treat haemorrhoids. Prevention is best; haemorrhoidectomy needs skilled operators. Br Med J. 2000; 321:582–3.
9. *Gartell PC, Sheridan RJ, McGinn FP.* Outpatient treatment of haemorrhoids: A randomized clinical trial to compare rubber band ligation with phenol injection. B J Surg. 1985;72:478–9.
10. *Maloku H, Gashi Z, Lazović R, Islami H, Juniku-Shkololli A.* Laser Hemorrhoidoplasty Procedure vs Open Surgical Hemorrhoidectomy: a Trial Comparing 2 Treatments for Hemorrhoids of Third and Fourth Degree. Acta Inform Med. 2014; 22:365–67.
11. *Barcly L.* Best option for evaluating and treatmenthemorrhoids. Br Med J. 2008;336:380–83.
12. *Alsisy AA, Alkhateep YM, Salem IE.* Comparative study between intrahemorrhoidal diode laser treatment and Milligan–Morgan hemorrhoidectomy. Menoufia Med J 2019;32: 560–5.

Liječ Vjesn 2022;144:52–58
https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-7

Pregled | Review

Kožne promjene uzrokovane nošenjem zaštitne opreme i sredstvima za dezinfekciju tijekom pandemije COVID-19

Skin changes caused by the use of personal protective equipment and disinfectants during the COVID-19 pandemic

Mislav Mokos[1], Suzana Ljubojević Hadžavdić[2]✉

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2] Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
COVID-19 – prevencija;
KONTAKTNI DERMATITIS – etiologija;
KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS – etiologija;
IRITATIVNI DRMATITIS – etiologija;
DERMATOZE LICA – etiologija; AKNE – etiologija;
MASKE – neželjeni učinci;
ZAŠTITNE RUKAVICE – neželjeni učinci;
OSOBNA ZAŠTITNA OPREMA – neželjeni učinci;
DEZINFICIJENSI – neželjeni učinci;
ZDRAVSTVENI DJELATNICI

SAŽETAK. Nošenje zaštitne opreme i higijena ruku pripadaju u temeljne mjere prevencije širenja pandemije COVID-19. Pritom su pojedina zanimanja, poglavito zdravstveni radnici, izložena dugotrajnom kontaktu sa zaštitnom opremom, što može rezultirati brojnim kožnim promjenama, bilo kao novonastale promjene na koži ili pogoršanje postojećih dermatoza. Okluzivni učinak zaštitnih maski, uz pritisak i trenje, može dovesti do suhoće kože lica i pojave odnosno pogoršanja postojeće *acne vulgaris* („maskne"). Učestalo pranje ruku sapunima, dezinficijensima i antisepticima može dovesti ne samo do suhoće kože ruku, nego i do kontaktnoga iritativnog dermatitisa, pri čemu deterdženti i topla voda čine kombinaciju mehaničkih i kemijskih iritansa. Puder koji se nalazi unutar nekih rukavica također može imati iritativni učinak. Zaštitne maske, naočale i odijela zbog svojega okluzivnog učinka narušavaju zaštitnu kožnu barijeru, što također može dovesti do kontaktnoga iritativnog dermatitisa. Kontaktni alergijski dermatitis nešto se rjeđe javlja od kontaktnoga iritativnog dermatitisa, a predstavlja kasni tip preosjetljivosti na alergene koji se nalaze u zaštitnoj opremi (poglavito u maskama i rukavicama) te sredstvima za dezinfekciju. Rijetko se može javiti i kontaktna urtikarija kao posljedica korištenja zaštitne opreme, a najčešći je uzrok kontaktne urtikarije lateks koji se nalazi u zaštitnim rukavicama. Dugotrajno nošenje zaštitnih maski, naočala i štitnika za lice može dovesti i do mehaničkih oštećenja, od najblažih promjena kao što su crvenilo uz tragove na koži do mjehura, erozija i ulceracija. U ovom preglednom radu prikazani su rezultati dosadašnjih istraživanja o kožnim promjenama uzrokovanim nošenjem zaštitne opreme i sredstvima za dezinfekciju tijekom pandemije COVID-19.

Descriptors
COVID-19 – prevention and control;
DERMATITIS, CONTACT – etiology;
DERMATITIS, ALLERGIC CONTACT – etiology;
DERMATITIS, IRRITANT – etiology;
FACIAL DERMATOSES – etiology;
HAND DERMATOSES – etiology;
ACNE VULGARIS – etiology; MASKS – adverse effects;
GLOVES, PROTECTIVE – adverse effects;
PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT – adverse effects;
DISINFECTANTS – adverse effects;
HEALTH PERSONNEL

SUMMARY. The use of personal protective equipment (PPE) and hand hygiene belong to essential preventive measures against the spread of the COVID-19 pandemic. Several professions, particularly health care workers, are exposed to prolonged contact with PPE, which may result in numerous skin changes, including new skin lesions and aggravations of the pre-existing skin diseases. Occlusive effects of protective masks, together with pressure and friction, may lead to the dryness of the facial skin and the appearance or flair-ups of preexisting acne (maskne). Frequent hand washing with soaps and detergents may result in both dryness of hands and irritant contact dermatitis since detergents and hot water represent the combination of mechanic and chemical irritants. Talcum powder in the gloves may have an additional irritative effect. Protective masks, goggles, and clothing impair the skin barrier due to their occlusive effect, leading to irritant contact dermatitis. Allergic contact dermatitis, which occurs less frequently than irritant contact dermatitis, is a delayed-type hypersensitivity reaction provoked by allergens present in PPE (particularly in masks and gloves) and disinfectants. Contact urticaria is a rare consequence of PPE, and the most common cause of contact urticaria is latex in protective gloves. Prolonged use of protective masks, goggles and face shields may also lead to mechanical injuries to the skin, which range from the mildest forms, such as skin redness and linear marks, to blisters, erosions and ulcerations. The results of up-to-date studies concerning skin changes caused by PPE are presented in this review article.

SARS-CoV-2 je ovijeni RNA-virus kuglasta oblika, promjera oko 100 nm, čiji genom čini jednolančana RNA duljine 29,9 kb.[1] Pripada u skupinu koronavirusa koji su pronađeni ne samo u čovjeka, nego i u brojnih životinja poput ljuskavaca, kornjača, zmija i šišmiša.[2] U šezdesetim godinama prošloga stoljeća izolirani su sojevi koronavirusa HCoV-229E i HCoV-OC43 i otkrilo se da su oni uzročnici obične prehlade te da stvaraju citopatski učinak i degenerativne promjene u staničnim kulturama.[3] Virus SARS-CoV smatra se uzročnikom epidemije SARS-a (engl. *severe acute respiratory syndrome*) u kineskoj regiji Guang-dong 2002. godi-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić, https://orcid.org/0000-0002-3640-9567
Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: suzana.ljubojevic@gmail.com

Primljeno 26. ožujka 2021., prihvaćeno 6. listopada 2021.

ne.[4] Godine 2012. u Jeddahu, u Saudijskoj Arabiji, zabilježen je slučaj bolesnika s MERS-om (engl. *Middle East respiratory syndrome*) i zatajivanjem bubrega, a uzročnik je identificiran i nazvan MERS-CoV.[5] Uskoro je otkriveno da se ovaj virus, koji je uzrokovao bolest s visokim mortalitetom, prenosi s deva na ljude te je zabilježeno više od 1700 slučajeva infekcije.[6] U prosincu 2019. godine u kineskom gradu Wuhanu zabilježen je novi soj koronavirusa, nazvan SARS-CoV-2, a bolest uzrokovana ovim virusom nazvana je COVID-19 (engl. *COronaVIrus Disease-19*).[1] Bolest COVID-19 brzo se proširila u cijelome svijetu poprimajući obilježja pandemije, te je do ožujka 2021. oboljelo 120.338.323 ljudi, a umrlo 2,663.244 ljudi diljem svijeta, od čega je u Hrvatskoj oboljelo 251.045, a preminulo 5.677 ljudi.[7]

SARS-CoV-2 prenosi se kapljičnim putem, ponajprije kašljanjem i kihanjem, ali i rukovanjem i preko površina na kojima se nalaze infektivne kapljice.[8] Virus SARS-CoV-2 veže se za receptor enzima konvertaze angiotenzina 2 (ACE2) pomoću glikoproteinskih izdanaka na svojoj površini.[9] Inkubacija bolesti je prosječno 5,1 dan, odnosno u 95% slučajeva od 4,5 do 5,8 dana.[10] Klinički se manifestira suhim kašljem, vrućicom, dispnejom, bolovima u mišićima, glavoboljom, a može doći i do kongestije nosa s mogućom progresijom u pneumoniju, hemoptizu i dijareju.[11] Liječenje se temelji na potpornoj terapiji, glukokortikoidima, antivirusnim lijekovima i antibioticima za liječenje sekundarnih bakterijskih infekcija.[12] Do 14. ožujka 2021. u EU-u su odobrena ukupno četiri cjepiva za primjenu u borbi protiv pandemije uzrokovane virusom SARS-CoV-2 (*BioNTech* i *Pfizer*, *Moderna*, *AstraZeneca* i *Janssen Pharmaceutica NV*).[13]

Preventivne mjere podrazumijevaju održavanje socijalne distance od najmanje jednoga metra na otvorenom (preporučuje se da ova distanca bude veća u zatvorenom prostoru), nošenje maski, redovito pranje ruku, redovito čišćenje i dezinficiranje površina koje su često izložene dodirivanju. Zdravstveni radnici moraju nositi zaštitnu opremu koja uključuje masku za lice (medicinske – kirurške), filtrirajuće polumaske s ventilom i bez ventila (FFP2 i FFP3, masku N95, masku s ventilatorom), štitnik za lice, naočale, pregaču i rukavice, s tim da je obvezna higijena ruku prije stavljanja opreme i nakon njezina skidanja.[14] Pod pojmom „maska s filterom" podrazumijevaju se maske/respiratori koji se prema regulatornim standardima u Sjedinjenim Američkim Državama klasificiraju oznakom N95, a u Europskoj uniji oznakom FFP (engl. *filtering facepeace*), pri čemu maske N95 i FFP2 imaju podjednaku razinu filtriranja čestica veličine 0,3 mikrometra (>94%).[15,16]

Dokazano je da dugotrajna uporaba zaštitne opreme te sredstava za dezinfekciju povećava rizik od nastanka novih kožnih promjena na prethodno zdravoj koži, ali i pogoršava već postojeće kožne promjene, posebice na koži lica i šaka.

Kontaktni iritativni dermatitis

Kontaktni dermatitis, posebice šaka i lica, čini većinu kožnih bolesti povezanih s nošenjem zaštitne opreme, s tim da kontaktni iritativni dermatitis čini 80% svih slučajeva kontaktnog dermatitisa.[17] Kontaktni iritativni dermatitis klinički se javlja u vidu eritema, ljuštenja, edema, a povremeno i s vezikulama, ulceracijama i fisurama, uz subjektivne simptome svrbeža, peckanja i rjeđe bolnosti (slika 1). Deterdženti i topla voda čine kombinaciju kemijskih i mehaničkih iritansa koji uzrokuju oslobađanje proinflamatornih citokina u keratinocitima.[18] Njihovo oslobađanje dovodi do promjena na razini stanice, dodatnog oslobađanja citokina i daljnje disfunkcije kožne barijere. Sapuni i deterdženti dovode do najviše incidencije dermatitisa jer oni smanjuju količinu zaštitnih lipida u koži i time ju čine sklonijom nastanku oštećenja.[19] Smatra se da su antiseptici na bazi alkohola sigurniji od deterdženata što se tiče pojave kontaktnoga iritativnog dermatitisa jer manje utječu na gubitak zaštitnih lipida te se preporučuje korištenje antiseptika uz naknadnu aplikaciju hidratantnih krema.[20]

Dugotrajno nošenje zaštitnih rukavica povezano je s okluzijom, znojenjem i maceracijom kože, što oštećuje zaštitnu epidermalnu barijeru i čini kožu šaka osjetlji-



Slika 1. Kontaktni iritativni dermatitis u bolesnice s atopijskim dermatitisom koji je nastao kao posljedica prolongiranog nošenja zaštitnih rukavica

Figure 1. Irritatant contact dermatitis due to the prolonged use of protective gloves in a female patient with atopic dermatitis

vijom na iritanse koji se nalaze u zaštitnim rukavicama. Tome može pridonijeti nepotpuno sušenje kože nakon pranja prije stavljanja novih rukavica.[21] Osim toga, na nepotpuno osušenoj koži mogu zaostati tragovi sapuna i deterdženata koji su dodatni iritirajući čimbenici. Puder koji se nalazi unutar nekih zaštitnih rukavica te etilen oksid koji se koristi za sterilizaciju nekih zaštitnih rukavica također mogu uzrokovati kontaktni iritativni dermatitis.[22] Tako oštećena koža može olakšati prodor potencijalnih alergena te time dovesti do kontaktne senzibilizacije.[23]

Lan i suradnici su tijekom aktualne pandemije COVID-19 izvijestili kako je 97% zdravstvenih radnika razvilo kožne reakcije uzrokovane nošenjem zaštitne opreme.[24] Pritom je važan čimbenik bila duljina ekspozicije. Nošenje zaštitnih maski s filterom i zaštitnih naočala dulje od šest sati dnevno bilo je povezano s većim rizikom od oštećenja kože u usporedbi s kraćim vremenom ekspozicije.[24]

Zaštitne maske s filterom izrađene su od netkanog tekstila od polipropilena, a za optimalan učinak trebaju dobro prianjati uz lice. Zaštitne naočale također na svojim rubovima sadrže komponente koje osiguravaju njihovo dobro prianjanje na kožu. Sve navedeno može dovesti ne samo do mehaničkih oštećenja, nego i do iritativnog dermatitisa, koji je najčešće povezan s okluzijom i maceracijom kože. Promjene na koži često su praćene svrbežom.[15]

Zaštitni ogrtači i kombinezoni zbog svojega okluzivnog učinka potiču znojenje, koje može dovesti do kontaktnoga iritativnog dermatitisa, ali i pojave folikulitisa na koži, posebice leđa i pektroralno.[25] Kiseli pH znoja potiče upalnu reakciju posredovanu limfocitima Th-1 i Th-17, što inhibira izraženost filagrina i time oštećuje zaštitnu epidermalnu barijeru. Uz to, toplina dovodi do vazodilatacije i stimulira C-vlakna, što dovodi do svrbeža.[26]

Akne

Acne vulgaris jedna je od najčešćih dermatoloških bolesti i njena se patogeneza temelji na međusobnoj interakciji četiriju glavnih čimbenika: folikularne hiperkeratinizacije, povećanog stvaranja sebuma, upale i proliferacije bakterije *Cutibacterium acnes*.[27] No, kada govorimo o utjecaju nošenja zaštitne opreme, bitno je naglasiti da su kontinuirani pritisak na kožu i pojava trenja dokazani kao odlučujući čimbenici u etiologiji ovog tipa *acne* jer uzrokuju okluziju pilosebacealnih folikula u osoba koje otprije boluju od *acne vulgaris* (slika 2).[24] Nadalje, smatra se da nošenje maski s filterom (npr. maski N95) uzrokuje pojavu toploga i vlažnoga aerosola u predjelu lica koji je pokriven maskom, a takav okoliš idealan je ne samo za pojavu *acne*, nego i za brojne druge dermatoze.[15] Kod zdravstvenih radnika koji nisu imali dijagnozu *acne vulgaris* u svojoj



Slika 2. Pogoršanje već postojeće akne zbog okluzivnog učinka maske

Figure 2. Aggravation of pre-existing acne due to the occlusive effect of a protective mask



Slika 3. Novonastala akne zbog okluzivnog učinka maske

Figure 3. Newly developed acne caused by the occlusive effect of a protective mask

anamnezi uočena je pojava *acne mechanica*, vrste akne koja se povezuje s dugotrajnim mehaničkim oštećenjem kožne barijere (slika 3).[28] Zanimljivo je da je s pojavom pandemije COVID-19 nastao i medicinski neologizam, „maskne". *Maskne* je u biti varijanta *acne mechanica* koja se pojavljuje u području lica koje je pokriveno kirurškom maskom, N95 ili maskom od bilo kojega drugog materijala, a smatra se da je upravo pandemija dovela do njene globalne egzacerbacije. Prethodno opisani mikrookoliš koji se nalazi pod maskom pogoduje nastanku ove vrste *acne*, a tome još pridonosi uobičajeno mehaničko oštećenje kože uzrokovano nošenjem maski. Liječenje maskne temelji se na primjeni sredstava za čišćenje i hidratantnih krema



Slika 4. Kontaktni alergijski dermatitis na gumene zaštitne rukavice

Figure 4. Contact allergic dermatitis to rubber protective gloves

jer je to osnova za održavanje zdrave kožne barijere. Nadalje, preparati koji sadržavaju retinoide, sumpor, benzoil-peroksid ili salicilnu kiselinu trebaju se oprezno koristiti jer mogu izazvati iritativni kontaktni dermatitis. Kao zamjena preporučuju se preparati s protuupalnim komponentama, antioksidansima, regulatorima proizvodnje sebuma i sredstvima s antimikrobnim djelovanjem.[29]

Kontaktni alergijski dermatitis

Kontaktni alergijski dermatitis je kasni (IV) tip preosjetljivosti na tvari iz okoliša. Postoje brojni alergeni u zaštitnoj opremi i sredstvima za dezinfekciju koji mogu izazvati kontaktni alergijski dermatitis. U rukavicama su to najčešće lateks, karbamati i benzoltiazol (posebice merkaptobenzoltiazoli) (slika 4).[30] Konzervansi (poput izotiazolinona i diazolidinila), mirisi te rjeđe surfaktanti čest su uzrok kontaktnoga alergijskog dermatitisa nakon pranja ruku sapunom, deterdžentima ili antisepticima.[31]

Zaštitne maske sadrže brojne alergene, a nalaze se u samoj tkanini ili na njezinim rubovima te u elastičnim trakama pomoću kojih se maska učvršćuje iza ušiju ili oko glave. Metalne žice kojima se maska učvršćuje na nosu mogu sadržavati nikal, kobalt i aluminij.[32] Iako metalne žice nisu u izravnom kontaktu s kožom, može doći do prijenosa iona spomenutih metala na kožu zbog dugotrajnog nošenja zaštitne maske, trenja i znojenja.[33] U tkaninama koje se nalaze u maskama N95 utvrđeno je postojanje formaldehida i konzervansa koji otpuštaju formaldehid, kao npr. kvaterniuma-15, koji mogu izazvati kontaktnu senzibilizaciju. U tkaninama kirurških maski utvrđeni su alergeni metildibromoglutaronitril i dibromocijanobutan, koji se nalaze u ljepilima koja se koriste u proizvodnji maski. Elastične trake sadrže akceleratore gume, uključujući tiuram, te antioksidanse za gumu kao što je N-izopropil-N-fenil parafenilendiamin.[32,33]

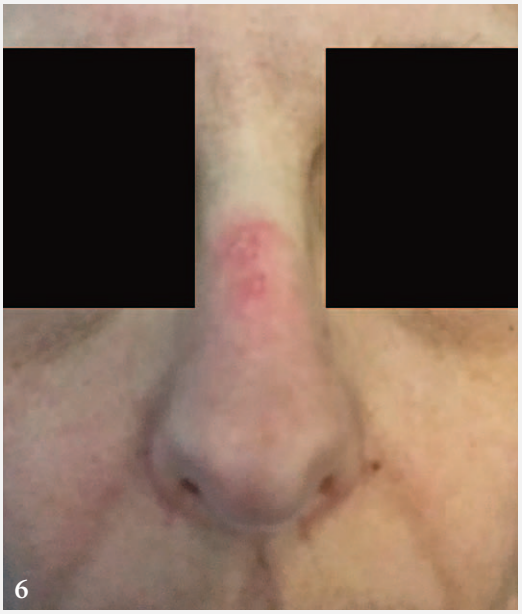
Kontaktni alergijski dermatitis može se klinički manifestirati eritemom, edemom, pojavom vezikula, ljuskanjem kože i lihenifikacijom. Ako se bolesnik pojavi s ovim znakovima bolesti i još k tome ima odgovarajuću anamnezu, potrebno je napraviti epikutani test.[34] Ukoliko se potvrdi dijagnoza kontaktnoga alergijskog dermatitisa, potrebno je izbjegavati navedene alergene, a ukoliko to nije moguće, preporučuje se staviti dva sloja gaze ispod maske, koristiti komprese s fiziološkom otopinom i potom se savjetuje aplicirati hidratantnu kremu, koristiti antibiotsku mast (poput mupirocina) u slučaju kožne infekcije, a kod težih slučajeva kratkotrajno koristiti glukokortikoidne kreme.[35]

Mehanička oštećenja kože

Zdravstveni radnici su najčešće izloženi dugotrajnom nošenju zaštitne opreme, uključujući zaštitne maske s filterom, rukavice, naočale i odijela. Međutim, u vrijeme aktualne pandemije COVID-19, brojna su druga zanimanja povezana s obvezom stalnog nošenja zaštitnih maski na radnom mjestu (npr. prodavači, vozači u javnom prijevozu). Kod njih se na mjestu kontakta sa zaštitnom opremom mogu javiti crvenilo i tragovi na koži kao posljedice dugotrajnog pritiska. S vremenom će oni prijeći u mjehure, erozije i ulceracije. Korijen nosa i obrazi najčešća su mjesta na kojima nastaju mehanička oštećenja (slike 5 i 6).[24] National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP) izdao je preporuke za prevenciju i liječenje mehaničkih oštećenja kože uslijed dugotrajnog nošenja maski N95.[36]

Prevencija mehaničkih oštećenja podrazumijeva redovitu higijenu kože (korištenje sredstava za čišćenje kože i hidratantnih krema) te primjenu tekućih zaštitnih sredstava za kožu, s time da se ona sredstva koja sadržavaju cijanoakrilate ne smiju koristiti na koži oko očiju. Maska se treba staviti na lice tek nakon što se ova sredstva osuše, a njihova funkcija je sprječavanje trenja na koži dok istovremeno ne uzrokuju spadanje maski. Ne preporučuje se korištenje vazelina, mineralnih ulja ili bilo kojega drugog sredstva koje može dovesti do sklizanja maske s mjesta, a posljedično time i njezine neučinkovitosti. NPIAP ne preporučuje korištenje tankih hidrokoloidnih pločica (obloga) ispod maski N95 jer i dalje ne postoje čvrsti dokazi može li to dovesti do povećanog rizika zaraze ili ne.[25] Ukoliko zdravstveni radnici ipak odluče koristiti hidrokoloidne pločice za prevenciju mehaničkih oštećenja, trebaju ih postaviti na korijen nosa, kožu iznad jagodičnih kostiju i iza ušiju. Jedna pločica na korijenu nosa smatra se dovoljnom. Ne preporučuje se stavljanje nekoliko pločica jedne na drugu jer bi to moglo dovesti do povećanog pritiska, a ukoliko se koriste pločice koje sadržavaju pjenu, vanjski sloj takvih pločica mora biti nepropustan. Uvijek je potrebno provjeriti propušta li maska N95 zrak na nekom mjestu, a posebice nakon postavljanja hidrokoloidnih pločica. Prema hidrokoloidnim pločicama potrebno se odnositi kao prema infektiv-





Slika 5. Mehanička trauma korijena nosa koja je nastala kao posljedica prolongiranog nošenja maske

Figure 5. Mechanical trauma of the nasal root induced by the prolonged use of a face mask

Slika 6. Mehanička trauma korijena nosa koja je nastala kao posljedica prolongiranog nošenja maske

Figure 6. Mechanical trauma of the nasal root induced by the prolonged use of a face mask

nom materijalu i samim time je nužno da zdravstveni radnici budu pažljivi pri njihovom skidanju. U sklopu prevencije mehaničkih oštećenja kože, NPAIP nadalje preporučuje da se maske skinu s lica na 15 minuta svaka dva sata u prostoru u kojem nema opasnosti od infekcije.[25] Ako to nije moguće, masku se može odignuti sa strane na 5 minuta svaka dva sata, s time da je pranje ruku obvezno prije i nakon svakog kontakta s maskom. S obzirom na to da su mehaničke ozljede uočene i kao posljedica nošenja kirurških maski i ostale zaštitne opreme, primjena hidrokoloidnih pločica je dozvoljena i u ovim slučajevima dokle god se ne narušava funkcija zaštitne opreme.

Što se tiče liječenja kožnih abrazija, NPAIP preporučuje lokalno korištenje hidratantnih krema i tekućih sredstava za zaštitu kože.[25] Tanki okluzivni oblozi smiju se koristiti za liječenje otvorenih rana ako ne narušavaju funkciju maske.[36]

Suhoća kože

U istraživanju kineskih znanstvenika koje je provedeno na 65 zdravstvenih radnika utvrđeno je da je 24,6% ispitanika prijavilo suhoću kože kao jedan od glavnih problema povezanih s nošenjem maski N95.[15] Britanska studija koja je opisivala dermatoze koje se pojavljuju kao posljedica nošenja kompletne zaštitne opreme, a ne samo maski N95, ukazuje na to da je svega 1% zdravstvenih radnika od njih 337 uključenih u studiju prijavilo suhoću kože kao svoju glavnu dijagnozu.[37] Smatra se da je suhoća kože, prije svega suhoća kože ruku, posljedica učestalog pranja ruku sapunom, dezinficijensima te uporabe antiseptika na bazi etanola. Upravo se neracionalno korištenje antiseptika smatra glavnim uzrokom povećane incidencije svih dermatoza na koži dorzuma šaka i dlanova, a kao glavno terapijsko rješenje ovoga problema preporučuje se redovito korištenje hidratantnih krema nakon pranja ruku, s napomenom da bi ove kreme trebale imati odgovarajući udio lipidne komponente.[38] Hidratantne kreme koje se koriste za liječenje suhoće kože na području lica trebale bi pak imati što manji udio lipidne komponentne, odnosno okluziva (poput dimetikona ili mineralnih ulja) i emolijensa (poput lanolina, glicerol-stearata i sterola iz soje) jer primjena takvih krema može dovesti do egzacerbacije akne ako se primjenjuju na lice, ali i do kontaktne senzibilizacije kože lica i dlanova.[28]

Cheilitis (slika 7) se povezuje s učestalim lizanjem usnica, što je najčešće posljedica dehidracije. Opisani su brojni slučajevi *cheilitisa* u zdravstvenih radnika zbog nošenja zaštitne maske i po nekoliko sati i nemogućnosti unošenja adekvatne količine tekućine.[39] Preporučuje se redovit unos tekućine i korištenje balzama za usne.



Slika 7. *Cheilitis* nastao uslijed dehidracije kao posljedica prolongiranog nošenja maske
Figure 7. Cheilitis caused by dehydration due to the prolonged use of a face mask

Kontaktna urtikarija

Iako rijetko, kao posljedica korištenja zaštitne opreme može nastati i kontaktna urtikarija. Mushtaq i sur. u svojem istraživanju navode da se kontaktna urtikarija pojavila u 4,9% slučajeva (5/101), dok su je O'Neill i sur. opisali u 3% slučajeva (11/397).[37,38] Rezultati istraživanja Pourani i sur. pokazali su da je 8,2% ispitanika zadovoljavalo kriterije za dijagnozu kontaktne urtikarije, no rezultati ovoga istraživanja su upitni jer dijagnozu nije postavio dermatovenerolog, nego se rezultati temelje na internetskoj anketi u kojoj su zdravstvenim radnicima postavljana pitanja o potencijalnoj dijagnozi kontaktne urtikarije te su im ponuđene fotografije pacijenata s kontaktnom urtikarijom.[40]

Najčešći uzrok kontaktne urtikarije jest lateks koji se nalazi u zaštitnim rukavicama.[41] Kontaktna urtikarija najčešće nastaje zbog izravnog kontakta kože s proteinima lateksa, ali lateks može biti i aeroalergen, pa se takva, aeroalergena (engl. *airborne*) urtikarija razvija već nekoliko minuta nakon raspakiranja rukavica.[22] Skupina talijanskih autora opisala je slučaj teške kontaktne urtikarije, koja je klinički oponašala kontaktni alergijski dermatitis, a pojavljivala se nakon nošenja maske, što dodatno govori o težini postavljanja dijagnoze kod nekih pacijenata i važnosti poznavanja diferencijalne dijagnoze.[42]

Pogoršanje postojećih dermatoza

Rezultati istraživanja skupine kineskih autora pokazuju da je u 37,5% pacijenata sa seboroičnim dermatitisom došlo do egzacerbacije bolesti nakon nošenja maski.[43] Ista studija navodi da je došlo do egzacerbacije bolesti u 43,6% pacijenata s dijagnozom *acne* i u svih pacijenata s dijagnozom *rosacea*. Smatra se da bi uzroci egzacerbacije svih ovih bolesti mogli biti već spomenuti vlažni okoliš ispod maske koji pogoduje umnožavanju bakterija, okluzija pilosebacealnoga folikula, ruptura komedona pod utjecajem pritiska i trenja i lokalni poremećaji mikrocirkulacije u koži uslijed dugotrajnoga pritiska.[35]

Zaključak

Teške posljedice još uvijek aktualne pandemije COVID-19 na globalnoj su razini nametnule potrebu usvajanja temeljnih mjera za sprječavanje širenja pandemije u općoj populaciji, uključujući nošenje zaštitne opreme, održavanje odgovarajuće fizičke udaljenosti među osobama i ispravnu higijenu ruku. Dugotrajno nošenje zaštitnih maski na radnom mjestu povezano je s brojnim zanimanjima. Pritom treba istaknuti činjenicu da zdravstveni radnici prolongirano nose profesionalnu zaštitnu opremu koja uključuje zaštitne maske s filterom, štitnike za lice, zaštitne naočale, rukavice i odijela, uz često pranje i dezinfekciju ruku. Stoga su u općoj populaciji, a poglavito među zdravstvenim radnicima, učestale kožne reakcije uzrokovane dugotrajnim nošenjem zaštitne opreme. One obuhvaćaju mehanička oštećenja, suhoću kože, iritativni i alergijski kontaktni dermatitis, kontaktnu urtikariju i pogoršanje postojećih dermatoza. Odgovarajućom njegom kože mogu se spriječiti ili ublažiti neželjeni učinci zaštitne opreme na kožu, a u slučaju pojave težih simptoma i duljeg trajanja kožnih promjena potrebno je obratiti se specijalistima dermatovenerologije radi pravodobnog i odgovarajućeg liječenja.

LITERATURA

1. *Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG i sur.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265–9.
2. *Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC i sur.* Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. 2020;583(7815):282–5.
3. *Tyrrell DA, Bynoe ML.* Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. Br Med J. 1965;1(5448): 1467–70.
4. *Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S i sur.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1953–66.
5. *Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367 (19):1814–20.
6. *Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM i sur.* Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. N Engl J Med. 2014;370(26): 2499–505.
7. Coronavirus Update (Live): 120,306,910 cases and 2,662,735 deaths from COVID-19 virus Pandemic – Worldometer. Dostupno na: https://www.worldometers.info/coronavirus/. Pristupljeno 16. ožujka 2021.
8. *Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK, Chu H, Yang J i sur.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel

coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;395(10223):514–23.
9. *Letko M, Marzi A, Munster V.* Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol. 2020;5(4):562–9.
10. *Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR i sur.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577–82.
11. *Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i sur.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.
12. *Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan YP i sur.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020;7(1):4.
13. *European Commission.* Safe COVID-19 vaccines for Europeans. Dostupno na: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_en. Pristupljeno 14. ožujka 2021.
14. *World Health Organisation.* Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. Dostupno na: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public. Pristupljeno 14. ožujka 2021.
15. *Hu K, Fan J, Li X, Gou X, Li X, Zhou X.* The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. Medicine (Baltimore). 2020;99(24): e20603.
16. *HZJZ.* Klasifikacije i označavanje razine filtriranja kirurških i zaštitnih maski. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/klasifikacije-i-oznacavanje-razine-filtriranja-kirurskih-i-zastitnih-maski/. Pristupljeno 23. ožujka 2021.
17. *Jakasa I, Thyssen JP, Kezic S.* The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. Exp Dermatol. 2018;27(8):909–14.
18. *Rundle CW, Presley CL, Militello M, Barber C, Powell DL, Jacob SE i sur.* Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society. J Am Acad Dermatol. 2020;83(6):1730–7.
19. *Wolfe MK, Wells E, Mitro B, Desmarais AM, Scheinman P, Lantagne D.* Seeking clearer recommendations for hand hygiene in communities facing ebola: A randomized trial investigating the iImpact of six handwashing methods on skin irritation and dermatitis. PLoS One. 2016;11(12):e0167378.
20. *Siddharta A, Pfaender S, Vielle NJ, Dijkman R, Friesland M, Becker B i sur.* Virucidal activity of World Health Organization–recommended formulations against enveloped viruses, including Zika, Ebola, and emerging Coronaviruses. J Infect Dis. 2017;215(6):902–6.
21. *Weido AJ, Sim TC.* The burgeoning problem of latex sensitivity: Surgical gloves are only the beginning. Postgrad Med. 1995;98(3):173–84.
22. *Cleenewerck MB.* Update on medical and surgical gloves. Eur J Dermatol. 2010;20(4):434–42.
23. *Proksch E, Brasch J.* Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of contact dermatitis. Clin Dermatol. 2012;30(3):335–44.
24. *Lan J, Song Z, Miao X, Li H, Li Y, Dong L, i sur.* Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. J Am Acad Dermatol. 2020;82(5):1215–6.
25. *Den Boon S, Vallenas C, Ferri M, Norris SL.* Incorporating health workers' perspectives into a WHO guideline on personal protective equipment developed during an Ebola virus disease outbreak. F1000Res 2018;7:45.
26. *Ibekwe PU, Ukonu BA.* Impact of weather conditions on atopic dermatitis prevalence in Abuja, Nigeria. J Natl Med Assoc. 2019;111(1):88–93.
27. *Harper JC.* Acne vulgaris: What's new in our 40th year. J Am Acad Dermatol. 2020;82(2):526–7.
28. *Teo W.* The "Maskne" microbiome – pathophysiology and therapeutics. Int J Dermatol. 2021;60(7):799–809. doi: 10.1111/ijd.15425.
29. *Teo W-L.* Diagnostic and management considerations for "maskne" in the era of COVID-19. J Am Acad Dermatol. 2021;84(2):520–1.
30. *Kadivar S, Belsito DV.* Occupational dermatitis in health care workers evaluated for suspected allergic contact dermatitis. Dermatitis. 2015;26(4):177–83.
31. *Kersh AE, Helms S, de la Feld S.* Glove-related allergic contact dermatitis. Dermatitis. 2018;29(1):13–21.
32. *Bhatia R, Sindhuja T, Bhatia S, Dev T, Gupta A, Bajpai M i sur.* Iatrogenic dermatitis in times of COVID-19: a pandemic within a pandemic. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34 (10):e563-e566. doi: 10.1111/jdv.16710.
33. *Yu J, Chen JK, Mowad CM, Reeder M, Hylwa S, Chisolm S i sur.* Occupational dermatitis to facial personal protective equipment in health care workers: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2021;84(2):486–94.
34. *Gheisari M, Araghi F, Moravvej H, Tabary M, Dadkhahfar S.* Skin reactions to non-glove personal protective equipment: an emerging issue in the COVID-19 pandemic. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(7):e297-e298.
35. *Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, Dong L i sur.* Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. Dermatol Ther. 2020;33(4):e13310.
36. *National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP).* Position statements on preventing injury with N95 masks. Dostupno na: https://cdn.ymaws.com/npiap.c om/resource/resmgr/position_statements/Mask_Position_Paper_FINAL_fo.pdf. Pristupljeno 16. ožujka 2021.
37. *O'Neill H, Narang I, Buckley DA, Phillips TA, Bertram CG, Bleiker TO i sur.* Occupational dermatoses during the COVID-19 pandemic: a multicentre audit in the UK and Ireland. Br J Dermatol. 2021;184(3):575–7.
38. *Mushtaq S, Terzi E, Recalcati S, Salas-Alanis JC, Amin S, Faizi N.* Cutaneous adverse effects due to personal protective measures during COVID-19 pandemic: a study of 101 patients. Int J Dermatol. 2021;60(3):327–31.
39. *Singh M, Pawar M, Bothra A, Maheshwari A, Dubey V, Tiwari A i sur.* Personal protective equipment induced facial dermatoses in healthcare workers managing Coronavirus disease 2019. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(8):e378-e380.
40. *Pourani MR, Nasiri S, Abdollahimajd F.* Prevalence of hand contact urticaria and related risk factors among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A self-reported assessment. Dermatol Ther. 2020;33(6):e14367.
41. *Valsecchi R, Leghissa P, Cortinovis R, Cologni L, Pomesano A.* Contact Urticaria from latex in healthcare workers. Dermatology. 2000;201(2):127–31.
42. *Corazza M, Bencivelli D, Zedde P, Monti A, Zampino MR, Borghi A.* Severe contact urticaria, mimicking allergic contact dermatitis, due to a surgical mask worn during the COVID-19 pandemic. Contact Dermatitis. 2021.
43. *Zuo Y, Hua W, Luo Y, Li L.* Skin reactions of N95 masks and medial masks among health-care personnel: A self-report questionnaire survey in China. Contact Dermatitis. 2020;83 (2):145–7.

Liječ Vjesn 2022;144:59–65
https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-8

Pregled | Review

Disfunkcija ošita uzrokovana mehaničkom ventilacijom – patofiziologija i terapijske mogućnosti

Diaphragm dysfunction induced by mechanical ventilation – pathophysiology and treatment options

Iva Pažur[1]✉, Josipa Kovačić[1], Ognjen Ožegić[1]

[1] Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori
OŠIT – patofiziologija;
MIŠIĆNA ATROFIJA – etiologija, patofiziologija;
MIŠIĆNA SLABOST – etiologija, patofiziologija;
MEHANIČKA VENTILACIJA – metode, neželjeni učinci;
HIPNOTICI I SEDATIVI – terapijska uporaba;
NEUROMIŠIĆNI BLOKATORI – terapijska uporaba;
ODVAJANJE OD VENTILATORA;
INTERAKTIVNA POTPORA VENTILACIJI;
RESPIRATORNI DISTRES SINDROM – liječenje;
INTENZIVNO LIJEČENJE; COVID-19

SAŽETAK. Disfunkcija ošita se javlja kod 60 – 80% bolesnika koji su podvrgnuti mehaničkoj respiracijskoj potpori u jedinicama intenzivnog liječenja. Patofiziološki procesi koji dovode do disfunkcije toga najvažnijeg respiracijskog mišića započinju već nakon 24 sata mehaničke ventilacije. Disfunkcija ošita značajno doprinosi otežanom odvajanju bolesnika od ventilatora, produljenju mehaničke ventilacije, povećanju morbiditeta i mortaliteta bolesnika. Etiologija disfunkcije ošita uzrokovane mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator induced diaphragm dysfunction* – VIDD) složena je i ovisna o više čimbenika, uključuje neusklađenost disanja između bolesnika i ventilatora, višednevnu vazopresornu potporu, ali i metaboličke i upalne promjene u mišićnom tkivu kod kritično oboljelih. Uz liječenje osnovnog uzroka zatajenja disanja, temelj uspješne prevencije i liječenja VIDD-a predstavlja pravilno titriranje sedativa i mišićnih relaksansa, praćenje udjela spontane respiracijske aktivnosti, odabir proporcionalnih modaliteta ventilacije čija potpora spontanom disanju u odnosu na konvencionalne modalitete nije konstantna, već je propocionalna spontanoj respiracijskoj aktivnosti. S ciljem prikaza najnovijih spoznaja iz područja patofiziologije i liječenja VIDD-a stručnoj javnosti, elektronički su pretraživane baze podataka *PubMed, Medline* i *Google Scholar*. Naše pretraživanje je bilo ograničeno na randomizirana klinička istraživanja i na pregledne radove na engleskom jeziku koji su uključivali bolesnike starije od 18 godina, a koji su bili publicirani u razdoblju od 2016. do 2021., korištenjem rječnika MeSH (engl. *medical subject headings*). *Zaključak:* Pandemija virusa SARS-CoV2 posebno je aktualizirala tematiku mehaničke ventilacije kao *„life saving"* metode liječenja koja može uzrokovati i značajne nuspojave poput disfunkcije ošita. Neprestano se razvijaju i usavršavaju nove strategije i modaliteti mehaničke ventilacije s ciljem zaštite pluća, ali i ošita. Provođenjem mehaničke ventilacije s ciljem zaštite ošita smanjuju se vrijeme trajanja mehaničke ventilacije, incidencija komplikacija poput višestrukoga organskog zatajenja te posljedično i mortalitet.

Descriptors
DIAPHRAGM – physiopathology;
MUSCULAR ATROPHY – etiology, physiopathologhy;
MUSCLE WEAKNESS – etiology, physiopathologhy;
RESPIRATION, ARTIFICIAL – adverse effects, methods;
HYPNOTICS AND SEDATIVES – therapeutic use;
NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS – therapeutic use; VENTILATOR WEANING;
INTERACTIVE VENTILATORY SUPPORT;
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME – therapy;
CRITICAL CARE; COVID-19

SUMMARY. Majority of mechanically ventilated patients in intensive care units (ICU) suffer from diaphragm dysfunction. It occurs in approximately 60 to 80 % of such patients. Early after the initiation of mechanical ventilation pathophysiological processes leading to diaphragm dysfunction are triggered. Inadequate diaphragm function significantly contributes to difficult weaning, prolonged mechanical ventilation as well as increased morbidity and mortality. Etiology of ventilation induced diaphragm dysfunction (VIDD) is complex and multifactorial. Metabolic and inflammatory changes in muscular tissue are one of the hallmarks of critical illness and together with patient-ventilator asynchrony and prolonged vasopressor support play a key role in VIDD pathophysiology. Treatment of primary cause of respiratory insufficiency is of utmost importance, but besides this, adequate titration of sedatives and muscle relaxants, monitoring of respiratory mechanics and deployment of proportional modes of ventilation are of great significance in prevention and treatment of VIDD. Proportional modes offer support to spontaneous breathing. However, unlike the conventional modes, this support is not constant, it changes with every breath, offering assistance that is proportional to activity of respiratory muscles. The aim of this article was to offer an insight into latest data from scientific literature to healthcare providers. The electronic search of Pubmed, Medline and Google Scholar was conducted by using MeSH (Medical Subject Headings) terms. Our search was limited to randomized controlled trials and review articles written in English, which were published from 2016 to 2021 and conducted on adult patients. *Conclusion:* During the pandemic of SARS-CoV-2, the importance of mechanical ventilation with all its aspects came into the focus of medical community. Mechanical ventilation is considered as a life saving method of treatment, but serious adverse effects such as dysfunction of diaphragm can be encountered. There are ongoing developments of new strategies and modes of mechanical ventilation aiming at protection of lungs and diaphragm. Diaphragm protective mechanical ventilation reduces the duration of mechanical ventilator support, decreases the incidence of severe complications such as multiple organ failure and consequntely mortality.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Iva Pažur, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-1352-8977
Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb,
e-pošta: ivapr3@gmail.com

Primljeno 23. veljače 2021., prihvaćeno 15. rujna 2021.

U jedinicama intenzivnog liječenja bolesnici mogu biti intubirani i mehanički ventilirani zbog respiracijske insuficijencije različite etiologije. U ranijim publikacijama prepoznato je da osim korisnih učinaka za ljudski organizam mehanička ventilacija može imati neke izrazito štetne učinke kako na pluća tako i na čitav organizam pa su opisane komplikacije poput volutraume, barotraume, atelektotraume i biotraume. Navedena oštećenja pluća mogu potaknuti pojačano oslobađanje citokina s posljedičnim razvojem višestruke organske disfunkcije i zatajenja (engl. *multiple organ failure* – MOF). S vremenom je uočeno da osim pluća i ošit treba zaštiti od neželjenih posljedica mehaničke potpore dišnom sustavu.[1]

Ventilatorom inducirana disfunkcija ošita (engl. *ventilator induced diaphragm disfunction* – VIDD) predstavlja specifičan oblik miotraume u subpopulaciji bolesnika na intenzivnom liječenju.[2] VIDD se definira kao promjena u strukturi i kontraktilnoj funkciji ošita koja je uzrokovana mehaničkom ventilacijom. Atrofija, ozljeda i slabost dijafragme mogu se javiti već unutar 24 – 48 sati od započinjanja mehaničke ventilacije, a opseg ozljede ošita korelira s duljinom trajanja mehaničke ventilacije.[2–4] VIDD smatramo jednim od glavnih čimbenika otežanog odvajanja od strojne respiratorne potpore (engl. *weaninig*) koji značajno utječe na trajanje mehaničke ventilacije, neuspješnost odvajanja od ventilatora te na mortalitet tih bolesnika.[5,6] S obzirom na velik klinički značaj uz prevalenciju ovog poremećaja, cilj ovoga rada bio je napraviti pregled novijih znanstvenih i stručnih članaka koji obrađuju problem disfunkcije dijafragme uzrokovane mehaničkom ventilacijom, a s naglaskom na patofiziologiju dijafragmalne disfunkcije te današnje spoznaje o preventivnim i terapijskim mogućnostima.

Za potrebe ovoga rada elektronički su pretraživane baze podataka *PubMed*, *Medline* i *Google Scholar*. Naše pretraživanje je bilo ograničeno na randomizirana klinička istraživanja i na pregledne radove na engleskom jeziku koji su uključivali bolesnike starije od 18 godina, a koji su bili publicirani u razdoblju od 2016. do 2021., korištenjem ključnih riječi MeSH (engl. *medical subject headings*).

Anatomija ošita

Ošit je najvažniji respiratorni mišić. Odlikuje ga specifičan kupolast oblik čije mišićne niti prema sredini prelaze u tetivne niti oblikujući tetivno središte. Kontrakcijom mišićnih niti ošita spušta se tetivno središte stvarajući gradijent tlaka između atmosfere i alveola u plućima omogućavajući protok zraka u smjeru pluća i posljedično širenje plućnog tkiva tijekom udisaja. Osjetnu i motoričku inervaciju ošit dobiva od freničnog živca.

Epidemiologija VIDD-a

U populaciji bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja kod kojih je potrebna intubacija i mehanička ventilacija, prevalencija dijafragmalne disfunkcije premašuje 60% i može doseći i 80%[5] u nekim slučajevima otežanog odvajanja od respiratora.[7] Kako bi se predvidjelo koji će se bolesnici uspješno odvojiti od ventilatora provodi se pokušaj spontanog disanja (engl. *spontaneous breathing trial* – SBT). Otežanim odvajanjem bolesnika od strojne ventilacije smatra se postizanje odvajanja nakon provedena do tri SBT-a, odnosno odvajanje unutar 7 dana od prvog SBT-a. Produljeno odvajanje bolesnika od strojne ventilacije odnosi se na tri ili više neuspješnih SBT-a ili odvajanje dulje od 7 dana nakon inicijalnog SBT-a.[8,9] Neuspješna ekstubacija stoji u korelaciji s progresivnim povećanjem mortaliteta – od 19% kod bolesnika koji su dan nakon prvog pokušaja odvajanja od respiratora i dalje mehanički ventilirani do njih 37% nakon 10 dana.[6]

Patofiziologija disfunkcije ošita uzrokovane mehaničkom ventilacijom

Patofiziologija VIDD-a je složena kao i općenit pojam miopatije kod kritične bolesti (engl. *critical illness myopathy* – CIM). CIM najčešće zahvaća respiracijske mišiće i proksimalne mišićne skupine ekstremiteta, dok su mišići koji dobivaju inervaciju od kranijalnih živaca uglavnom pošteđeni.[10] Incidencija CIM-a u jedinicama intenzivnog liječenja kreće se od 25% do 83%, ovisno o uzročnoj kritičnoj bolesti.[10] U većini slučajeva CIM ostaje neprepoznat dok ne nastupi nemogućnost odvajanja bolesnika od mehaničke respiratorne potpore. Patofiziologija CIM-a nije u potpunosti razjašnjena. Prema recentnoj literaturi smatra se da uključuje promjene u metabolizmu miocita, elektrofiziologiji i mikrovaskulaturi mišića.[10,11] U sklopu sistemnoga upalnog odgovora kakav se odvija primjerice u sepsi, pokreće se i upalni odgovor u mišićima. Oslobađaju se slobodni radikali kisika (engl. *reactive oxygen species* – ROS) iz neutrofila, a aktivacijom transkipcijskog faktora NF kappa b (*nuclear factor kappa b*) sintetiziraju se proinflamatorni citokini (TNF alfa, IL6, IL1), koji na razini mitohondrija inhibiraju piruvat dehidrogenazu i aerobni metabolizam. Uslijed nedostatnih količina ATP-a (adenozin trifosfat) nastaje stanični energetski deficit. Mitohondriji su poznati kao glavni izvor ROS-a. U bioptatima ošita, na animalnim modelima, nađene su povećane razine superoksid dismutaze, markera oksidativnog stresa.[12] Energetskom deficitu doprinosi i deficit glukoze kao energetskog supstrata. Jedan od pretpostavljenih mehanizama CIM-a je i nedostatna opskrba mišića glukozom zbog izostanka translokacije GLUT4 (*glucose transporter 4*) na sarkolemalnu membranu.[13] Također, sekvencioniranjem RNA kod CIM-bolesnika nađena je promije-

njena ekspresija gena koji su uključeni u proces kontrakcije mišića.[14] Atrofiji mišića doprinosi i neuropatija kritične bolesti (engl. *critical illness neuropathy* – CIN) koja s degeneracijom aksona i inaktivacijom natrijevih kanala dovodi do smanjene podražljivosti perifernih živaca i njihove disfunkcije.[15] Osim promjena na aksonima, poremećena je i regulacija ekscitabilnosti mišićne membrane tijekom kritične bolesti uslijed inaktivacije ionskih natrijskih kanala na mišićnoj staničnoj membrani, otežanog stvaranja akcijskog potencijala i mišićne kontrakcije.[15]

Na razini mikrovaskulature, slobodni radikali kisika i proupalni citokini oštećuju kapilarni endotel doprinoseći edemu zahvaćenog tkiva, aktivaciji koagulacije i nastajanju mikrotromba. Posljedično dolazi do sloma mikrocirkulacije i insuficijentne perfuzije mišića. Disregulacija upalnog procesa dovodi, na razini mišića, do atrofije i gubitka kontraktilne funkcije miofibrila te do smanjenja snage mišićne kontrakcije.[16] Zbog svega navedenog razvijaju se mišićni umor i slabost.[12,17] Imobilizacija, upala i visoka životna dob doprinose ranije navedenim procesima. Sve navedeno utječe na mišiće tijela u cjelini, a u slučaju ošita mehanička ventilacija može predstavljati dodatnu noksu.

Uloga farmakoterapije u jedinici intenzivnog liječenja na razvoj VIDD-a

Analgetici, sedativi i mišićni relaksansi

Analgetici i sedativi su sastavni dio terapije bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Kod bolesnika koji zahtijevaju invazivni oblik mehaničke respiracijske potpore, odnosno endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju, propisujemo ih s ciljem smanjivanja boli, napetosti i neugode prilikom zbrinjavanja dišnog puta, same mehaničke ventilacije, ali i radi kupiranja boli uslijed različitih invazivnih postupka koji su dio dijagnostike i liječenja bolesnika u JIL-u. Također, analgetici i sedativi olakšavaju interakciju bolesnik – ventilator smanjujući njihovu neusklađenost te na taj način djeluju protektivno na plućni parenhim i ošita.[18] Pretjerana spontana respiracijska aktivnost bolesnika može dovesti do samonanošenja ozljede pluća (engl. *patient self inflicted lung injury* – P-SILI). Spontano disanje generira negativni intrapleuralni tlak koji udružen s pozitivim tlakom u dišnom putu od strane ventilatora povećava transpulmonalni tlak koji rezultira velikim respiracijskim volumenom, vazodilatacijom i plućnim edemom. U tom kontekstu supresija spontanog disanja analgeticima i sedativima zaštićuje plućni parenhim.

Opioidi su temelj liječenja boli tijekom mehaničke ventilacije, a najzastupljeniji su jaki opioidi poput morfija, fentanila ili sufentanila. Primjena remifentanila, kao relativno novog opioida, povezuje se s kraćim trajanjem mehaničke ventilacije i boravka u JIL-u u odnosu na druge opioide.[19]

U kliničkoj praksi najčešće korišteni lijekovi koji djeluju kao sedativi ili hipnotici, ovisno o dozi, jesu benzodiazepini, propofol i deksmedetomidin.

Benzodiazepini se povezuju s povećanom incidencijom delirija, predubokom sedacijom i produženim odvajanjem bolesnika od respiratora.

Propofol može izazvati propofolski infuzijski sindrom (engl. *propofol infusion syndrome* – PRIS) s mogućim fatalnim posljedicama. Stoga se njegova primjena kao sedativa u kontinuiranoj infuziji izbjegava.

Deksmedetomidin, kao relativno novije primjenjivani sedativ, za razliku od prethodno spomenutih lijekova ne izaziva depresiju disanja i ima analgetski učinak. Agitiranost bolesnika i delirij česti su kod bolesnika koji su mehanički ventilirani i doprinose otežanom odvajanju od ventilatora. Deksmedetomidin smanjuje rizik nastanka delirija. Povezuje se s bržim odvajanjem od ventilatora i kraćim boravkom na intenzivnoj skrbi, ali bez učinka na mortalitet i trajanje delirija kod bolesnika u JIL-u.[20] Od nuspojava najizraženije su hipotenzija i bradikardija.

U slučaju teškog oblika ARDS-a (engl. *adult respiratory distress syndrome*), uz potrebu za postavljanjem bolesnika u potrbušni položaj (engl. *prone position*), asinkroniju i jako izražen poticaj disanju (engl. *respiratory drive*), u terapiju se uz analgosedaciju uvode i mišićni relaksansi u kontinuiranoj infuziji kroz 24 do 48 sati.[21,22] Prema kemijskoj strukturi mišićni relaksansi pripadaju benzoizokinolinskoj (atrakurij, cisatrakurij, mivakurij) ili aminosteroidnoj skupini (rokuronij, vekuronij). Primjena mišićnih relaksansa u JIL-u dovodi do imobilizacije bolesnika i povećanog rizika od komplikacija poput mišićne atrofije, ozljede perifernih živaca, dekubitusa i razvoja duboke venske tromboze, kao i akcidentalne budnosti relaksiranog bolesnika uslijed plitke analgosedacije.[23]

Preduboka analgosedacija je povezana s povećanom incidencijom delirija, produženim odvajanjem bolesnika od strojne ventilacije i povećanim mortalitetom.[18] Osim što doprinosi atrofiji ošita i produženom odvajanju od respiratora, analgosedacija može izazvati ili pogoršati hemodinamsku nestabilnost bolesnika zahtijevajući uvođenje vazopresora u terapiju.

Stoga je analgosedaciju i mišićnu relaksaciju potrebno pažljivo titrirati, redovito procjenjujući klinički status bolesnika, laboratorijske nalaze i postavke ventilatora kako bi se njihova primjena ograničila na što je moguće kraći period.

Zaključno, potrebno je postići balans između preduboke sedacije i pretjerane spontane respiracijske aktivnosti tijekom mehaničke ventilacije koja može potencirati ozljedu pluća i ošita.

Vazoaktivni lijekovi

Rezultati randomiziranoga kliničkog istraživanja autora Wolfe i sur. ukazuju da uporaba vazoaktivnih lijekova predstavlja rizičan faktor, neovisno o postojanju ranije utvrđenih čimbenika rizika za razvoj mišićne slabosti bolesnika na intenzivnom liječenju.[24] Trajanje medikamentozne vazoaktivne potpore i ukupna dnevna doza noradrenalina neovisni su predviđajući čimbenici za pojavu mišićne slabosti bolesnika na intenzivnom liječenju. Za svaki mikrogram noradrenalina po kilogramu tjelesne mase koji bolesnik dnevno primi rizik od razvoja mišićne slabosti povećava se za 1%.[24] Na području kardiovaskularnih lijekova s potencijalnim pozitivnim djelovanjem na funkciju mišića istraživanja s levosimendanom pokazala su njegovu moguću povoljnu ulogu u oporavku mišićne funkcije.[25] Levosimendan se kao inodilatator primarno koristi kod akutnoga srčanog zatajenja. Povećava osjetljivost troponina C na kalcij, te tako povećava kontraktilnost tijekom sistole bez dodatnog opterećenja stanice kalcijem i bez dodatne potrošnje kisika. Zasad je provedeno pilot-istraživanje na 19 bolesnika s ejekcijskom frakcijom lijevog ventikula (LVEF) od 34 ± 8%, od kojih se 8 odvojilo od ventilatora nakon prvog SBT-a.[26] Kod preostalih 11 bolesnika provedeno je liječenje levosimendanom. Tijekom drugog SBT-a zabilježen je porast parcijalnog tlaka kisika (93 ± 34 *vs.* 67 ± 28 mm Hg, p=0,03) i saturacije centralne venske krvi (66 ± 11% *vs.* 57 ± 9%, p=0,02) u odnosu na prvi SBT. U 9 od 11 ispitanika koji su liječeni levosimendanom provedeno je uspješno odvajanje od mehaničke ventilacije. Iako nije dokazana razlika u neuromehaničkoj funkciji ošita između skupine s levosimendanom i placebo skupine, zaključeno je kako se poboljšanjem sistoličke i dijastoličke funkcije srca omogućava i brže odvajanje od ventilatora.[26] Naravno, potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku ispitanika.

Metilksantini

S metilksantinima (teofilin i aminofilin) kao bronhodilatatorima postoje dugogodišnja iskustva u kliničkoj praksi u liječenju bolesnika s astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB). Osim bronhodilatacijskog učinka teofilin stimulira mrežu neurona u respiracijskom centru, povećava aktivnost respiracijskih mišića uključujući i ošit, međurebrene mišiće, kao i poprečni abdominalni mišić.[27] Osim poznatog mehanizma djelovanja kao inhibitor fosfodiesteraze, važno je istaknuti da se teofilin odlikuje antiinflamatornim i antinociceptivnim učinkom. Inhibira NFkB (engl. *nuclear factor kappa beta*), transkripcijski faktor za proinflamatorne citokine i pojačava aktivnost IL-10 (interleukin 10) koji djeluje protuupalno. Kim i sur. su u istraživanju provedenom na 40 ispitanika dokazali kako teofilin značajno povećava pokretljivost ošita kod bolesnika s VIDD-om.[28] Međutim, isto nije uočeno kod bolesnika kojima nije dijagnosticiran VIDD. Od 40 ispitanika koji su bili uključeni u istraživanje, 21 ih je primilo teofilin u dozi od 200 mg dnevno. U teofilinskoj skupini zabilježene su značajno veće ekskurzije ošita u odnosu na kontrolnu skupinu (6,9 ± 9,1 mm *vs* 0,5 ± 5,7 mm, p = 0,02). Procjena ekskurzija ošita obostrano provedena je uz pomoć ultrazvuka. Ultrazvučna sonda se postavlja u razini donjih rebara u središnjoj aksilarnoj liniji s lijeve i desne strane, čime se prikaže stražnje područje ošita obostrano. Tijekom udisaja kontrakcije ošita se bilježe u ultrazvučnom M-modu, a amplituda ekskurzija se mjeri u vertikalnoj osi od osnovne linije do najviše točke amplitude u udisaju. Ultrazvučno se VIDD dijagnosticira kad su ekskurzije ošita manje od 10 mm ili ih nema.[28,29]

Posljedice interakcije bolesnika i ventilatora

Tijekom mehaničke ventilacije bolesnika na intenzivnoj skrbi dolazi do interakcije uređaja za mehaničku ventilaciju i ljudskog organizma. S obzirom na to da kod bolesnika u JIL-u uglavnom postoje spontani pokušaji disanja, za nadležnog kliničara predstavlja izazov pravodobno pratiti promjene u mehanici disanja i na adekvatan način mijenjati postavke ventilatora kako bi se izbjegla neusklađenost uređaja i bolesnika. Općenito, jedan od ciljeva mehaničke ventilacije kod bolesnika jest smanjenje rada disanja (engl. *work of breathing* – WoB) kako ne bi došlo do nepotrebne potrošnje kisika i opterećenja kardiovaskularnog sustava čija je rezerva ionako kompromitirana kod mnogih bolesnika u JIL-u. U normalnim okolnostima na perfuziju respiracijskih mišića odlazi oko 2% srčanoga minutnog volumena, dok kod respiracijske insuficijencije taj udio raste i do 40%. S druge strane, nastoji se ograničiti pretjerana mehanička potpora koja dovodi do atrofije ošita i njezine disfunkcije. Također, pretjerano opterećenje ošita koje dovodi do hipertrofije mišića ima negativan učinak na odvajanje od mehaničke ventilacije. Ovdje razlikujemo koncentrični i ekscentrični tip opterećenja.[2] Koncentrični tip mogu uzrokovati povećan rad disanja tijekom udisaja, nedostatna tlačna potpora disanju tijekom mehaničke ventilacije i neusklađenost ventilatora i bolesnika. U slučaju premalog PEEP-a (engl. *positive end-expiratory pressure*), prevelikog smanjenja volumena pluća na kraju ekspirija i prisutnosti neusklađenosti između bolesnika i ventilatora, razvija se ekscentrično opterećenje koje predstavlja veći rizik za razvoj VIDD-a. Ekscentrično opterećenje nastaje uslijed kontrakcije mišićnih vlakana ošita tijekom izdisaja, kada bi fiziološki trebalo doći do njihovog produljenja, sa svrhom prevencije atelektaza i održavanja plućnog volumena.[30] Dakle, kod ekscentričnog opterećenja, za razliku od koncentričnog, ošit je aktivan tijekom izdisaja. Do opisanog slu-

čaja dolazi kada zadano vrijeme trajanja udisaja i izdisaja nije usklađeno s duljinom trajanja bolesnikovog udisaja, što je centralno determinirano, odnosno kontrolirano neuronima u centru za disanje na temelju ulaznih signala s periferije. U oba slučaja dolazi do ozljede mišića i mišićne slabosti, kao i u slučaju prekomjerne mehaničke potpore disanju. Dakle, potrebno je postići ravnotežu između mehaničke asistencije dišnim mišićima i njihove spontane aktivnosti koja sama po sebi često nije dovoljna da bi se ostvarila adekvatna izmjena kisika i ugljičnog dioksida. Prevaga na jednu ili drugu stranu dovodi do disfunkcije ošita, odnosno miopatije koja rezultira otežanim odvajanjem bolesnika od mehaničke ventilacije, što u konačnici ima negativan efekt na ishod liječenja.[31]

Neadekvatna mehanička potpora respiraciji, osim na dišni sustav, ima i neposredne posljedice na funkciju kardiovaskularnog sustava. Povećani intratorakalni tlak nameće tlačno opterećenje desnom srcu povećavajući plućnu vaskularnu rezistenciju, a istodobno smanjuje priljev krvi u desno srce kompromitirajući tako njegovu funkciju i smanjujući srčani minutni volumen sa svim posljedicama koje ono ima na organizam u cjelini. Efekt na lijevo srce je obrnut, smanjeno je volumno i tlačno opterećenje pa je i funkcija lijevog srca poboljšana. U slučaju prejakih spontanih pokušaja disanja (uslijed premale tlačne potpore, neadekvatne sedacije) negativni tlak u intrapleuralnom prostoru koji stvara ošit u kombinaciji s pozitivnim tlakom u dišnom sustavu koji generira ventilator rezultiraju prevelikim dišnim volumenima koji uzrokuju prekomjernu distenziju alveola i njihovo oštećenje, ali imaju i negativan učinak na plućnu hemodinamiku. Uslijed negativnoga intrapleuralnog tlaka raste transmuralni vaskularni tlak (razlika između intravaskularnog i ekstramuralnog tlaka) te se posljedično povećava perfuzija kroz pluća koja može dovesti do plućnog edema i pogoršanja respiracijske funcije.[32]

U pokušaju da se nadvladaju spomenute zapreke i poboljša sinkronizacija bolesnik – ventilator razvijena je neuralno prilagođena ventilacijska pomoć (engl. *neurally adjusted ventilatory assisted* – NAVA), modalitet ventilacije koji spada u proporcionalne modalitete asistencije. Ključna razlika u odnosu na konvencionalne modalitete jest u tome da tlačna potpora respiratora nije konstantna, već je proporcionalna naporu (veličini mišićne kontrakcije) koji bolesnik izvrši prilikom udisaja i mijenja se kod svakog respiracijskog ciklusa. U modu NAVA koristi se nazogastrična sonda s mikroelektrodama na distalnom kraku koje bilježe električnu aktivnost ošita (EAdi). Putem transezofagealne elektromiografije ventilator asistira bolesniku tijekom udisaja na takav način da je ta asistencija proporcionalna svakom milivoltu električne aktivnosti ošita.[23] Smanjenjem EAdi-a na unaprijed zadan postotak prestaje i mehanička potpora, pa imamo dobru usklađenost mehaničke asistencije s trajanjem bolesnikovog udaha, čime se izbjegava neusklađenost s ventilatorom i njezini štetni učinci na mehaniku disanja bolesnika. Istovremeno se postiže fiziološka asistencija ošitu izbjegavajući razvoj VIDD-a. Zaključno, mehanička tlačna potpora u modalitetu NAVA tijekom inspirija nije ni prevelika ni premala, nego je proporcionalna bolesnikovom naporu.

Kako ispravno procijeniti ventiliramo li dobro bolesnika i je li je naša ventilacija protektivna za pluća i ošit?

Klinička inspekcija bolesnika može već dati odgovor na ovo pitanje. Prisutnost paradoksalnog disanja kod kojega prilikom udaha dolazi do uvlačenja abdominalne stijenke, a tijekom izdisaja do njezinog izbočenja, ukazuje na slabost ošita.[5] Ostali alati koji su kliničaru na raspolaganju jesu određivanje mehaničkog indeksa respiratornog pogona u inspiriju $P_{0,1}$. Valvula se na inspiratornom kraku ventilatora zatvori na 100 ms, sprječavajući protok smjese plinova prema bolesniku. Dobivena vrijednost na monitoru $P_{0,1}$ pokazuje nam koliko je snažan poticaj za disanje (engl. *respiratory drive*)[24], odnosno je li opterećenost ošita premala ili prevelika. Optimalna vrijednost $P_{0,1}$ je između 1,5 i 3,5 mbar. Vrijednosti defleksije tlaka u dišnom putu (Paw) manje od 1,5 mbara, dok je inspiratorna valvula zatvorena, ukazuju na preslabu aktivnost ošita, a vrijednosti veće od 5 mbara prisutne su kod prejakoga respiratornog poticaja, odnosno kod prejake spontane aktivnosti koja može trigerirati niz ranije navedenih štetnih učinaka na respiraciju i hemodinamiku. Ezofagealni tlak je surogat pleuralnog tlaka pa manometrija ezofagealnim balonom daje korisne podatke o vrijednostima pleuralnog tlaka iz kojih se poznavajući tlak u dišnom sustavu (Paw) može izračunati transpulmonalni tlak (Ptp), odnosno tlak koji je odgovoran za distenziju alveola. Preporuka je da se Ptp, koji je razlika tlaka u dišnom sustavu i pleuralnog tlaka, održava na vrijednostima ispod 20 – 25 mbar kako bi se izbjegla pretjerana distenzija alveola.

COVID-19 i mehanička ventilacija

S obzirom na aktualnost pandemije SARS-CoV-2 i potrebu za mehaničkom ventilacijom bolesnika oboljelih od COVID-19 od kojih neki razviju ARDS, odnosno kritični oblik bolesti, potrebno je osvrnuti se na problem mehaničke ventilacije u uvjetima navedene pandemije. Kod bolesnika s progresivnim razvojem hipoksemije, refraktorne na primjenu neinvazivnih oblika oksigenacije (maska s kisikom, visokoprotočna nazalna oksigenacija i neinvazivna ventilacija), pristupa se endotrahealnoj intubaciji i mehaničkoj ventilaciji. Uz etiološko liječenje, mehanička ventilacija pred-

stavlja temelj liječenja ARDS-a. Tijekom proteklih desetljeća došlo je do značajnog napretka u razumijevanju patofiziologije ARDS-a i sukladno tomu i prilagodbe postavki mehaničke ventilacije koja je doprinijela smanjenju mortaliteta od ARDS-a.[35–37] Respiracijski volumeni se kreću od 4 do 6 ml/kg idealne tjelesne težine, tlak platoa (P_{plat}) trebao bi biti ispod 30 mbara, uz korištenje PEEP-a od minimalno 5 mbar. U slučaju ARDS-a izazvanog virusom SARS-CoV-2 slijede se ranije utvrđeni protokoli protektivne plućne ventilacije.[36] Pritom treba napomenuti kako kod infekcije virusom SARS-CoV-2 s razvojem ARDS-a postoje tri različita fenotipa. Prvi fenotip se odlikuje očuvanom popustljivošću pluća, malim brojem rekrutabilnih alveola i teškom hipoksemijom. Povećana je perfuzija pluća te se razvija mimotok. U ovom slučaju treba primijeniti umjerene vrijednosti PEEP-a s ciljem redistribucije plućnog krvotoka prema bolje ventiliranim alveolama. U drugom tipu dominiraju atelektaze. Potrebne su umjerene do visoke vrijednosti PEEP-a i/ili postavljanje bolesnika u potrbušni položaj kako bi se otvorile alveole. Treći tip fenotipa više nalikuje klasičnom ne-COVID-19 ARDS-u s niskom popustljivošću pluća i edemom alveola te se primjenjuju trenutno važeći protokoli za liječenje ARDS-a uz primjenu umjerenih do visokih vrijednosti PEEP-a.[37,38]

Primjena potrbušnog položaja (engl. *prone position*) tijekom aktualne pandemije pokazala se kao učinkovita, jeftina i relativno jednostavna metoda kojom se može poboljšati oksigenacija bolesnika. Primjenjuje se kod teškog oblika ARDS-a (PaO2/FiO2<150 mm Hg) te je važno početi s potrbušnim položajem što ranije u tijeku bolesti ukoliko nema kontraindikacija i primjenjivati ga u ciklusima od 12 – 18 sati dnevno u periodu od 3 – 5 dana.[37,39] Apsolutna kontraindikacija za primjenu potrbušnog položaja jest nestabilan prijelom kralježnice, dok se povišen intrakranijalni tlak, hemodinamska nestabilnost, otvorena abdominalna rana, nestabilan prijelom zdjeličnih i dugih kostiju smatraju relativnim kontraindikacijama i potrebno ih je individualno razmotriti za svakog bolesnika. Potrbušni položaj se primjenjuje se kao „*rescue*" metoda liječenja kod refraktorne hipoksemije unatoč mehaničkoj ventilaciji s visokim udjelom kisika u inspiratornoj smjesi plinova (FiO2) i visokim vrijednostima PEEP-a. Naravno, nije učinkovit kod svih bolesnika. Smatra se kako u pronacijskom položaju dolazi do pravilnije distribucije ventilacije i perfuzije te se rasterećuje desno srce. Možemo ga smatrati jednom vrstom *recruitment* manevra.

Zaključak

Mehanička ventilacija, poput svakoga dijagnostičkog ili terapijskog postupka, osim korisnih učinaka za ljudsko zdravlje ima i određene nuspojave koje nastojimo izbjeći ili smanjiti njihov utjecaj. Pritom osim zaštite pluća u fokus treba staviti i očuvanje funkcije respiracijskih mišića, poglavito ošita. U današnjim izazovnim vremenima, s obzirom na pandemiju SARS-CoV-2, kontroverze oko najbolje moguće strategije koju primjenjujemo u mehaničkoj ventilaciji bolesnika aktualnije su nego ikada. Zaštitom respiracijske muskulature smanjujemo vrijeme trajanja mehaničke ventilacije, smanjuje se incidencija komplikacija od kojih je najteže višestruko organsko zatajenje, poboljšava se ishod liječenja i smanjuje mortalitet. U kontekstu zaštite ošita naglasak je na održavanju adekvatne mehaničke potpore spontanom disanju, imajući u vidu kako pretjerana spontana aktivnost respiracijskih mišića može biti jednako rizična za razvoj VIDD-a kao i potpuno odsutna ili preslaba aktivnost ošita.

LITERATURA

1. *Goligher EC, Jonkman AH, Dianti J, Vaporidi K, Beitler JR, Patel BK i sur.* Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort. Intens Care Med. 2020;46(12):2314–26.
2. *Schepens T, Dres M, Heunks L, Goligher EC.* Diaphragm-protective mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care. 2019;25 (1):77–85.
3. *Petrof BJ, Hussain SN.* Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? Curr Opin Crit Care. 2016; 22:67–72.
4. *Peñuelas O, Keough E, López-Rodríguez L, Carriedo D, Gonçalves G, Barreiro E i sur.* Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutical alternatives in the critically ill. Intens Care Med Exp. 2019; 7(Suppl 1):48.
5. *Supinski GS, Morris PE, Dhar S, Callahan LA.* Diaphragm Dysfunction in Critical Illness. Chest. 2018;153(4):1040–51.
6. *Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M i sur.* Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(6):772-83.
7. *Vetrugno L, Guadagnin GM, Barbariol F, Langiano N, Zangrillo A, Bove T.* Ultrasound Imaging for Diaphragm Dysfunction: A Narrative Literature Review. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(9):2525-36.
8. *Haaksmaa ME, Tuinmana PR, Heunksa L.* Weaning the patient: between protocols and physiology. Curr Opin Crit Care. 2021;27:29–36.
9. *Ghiani A, Paderewska J, Sainis A, Crispin A, Walcher S, Neurohr C.* Variables predicting weaning outcome in prolonged mechanically ventilated tracheotomized patients: a retrospective study. J Intens Care. 2020;21;8:19.
10. *Shepherd S, Batra A, Lerner DP.* Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. Neurohospitalist. 2017;7(1): 41–8.
11. *Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burridge J, Mückel S, Elsner B.* Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy. Cochrane Data Syst Rev. 2015;(3):CD010942.
12. *Duan H, Bai H.* Is Mitochondrial Oxidative Stress the Key Contributor to Diaphragm Atrophy and Dysfunction in Critically Ill Patients. Crit Care Res Pract. 2020;2020:8672939.

13. *Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A i sur.* Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(4):387-96.
14. *Llano-Diez M, Fury W, Okamoto H, Bai Y, Gromada J, Larsson L.* RNA-sequencing reveals altered skeletal muscle contraction, E3 ligases, autophagy, apoptosis, and chaperone expression in patients with critical illness myopathy. Skel Muscle. 2019;9(1):9.
15. *Haeseler G, Foadi N, Wiegand E, Ahrens J, Krampfl K, Dengler R i sur.* Endotoxin reduces availability of voltage-gated human skeletal muscle sodium channels at depolarized membrane potentials. Crit Care Med. 2008;36(4):1239-47.
16. *Reid MB, Moylan JS.* Beyond atrophy: redox mechanisms of muscle dysfunctionin chronic inflammatory disease. J Physiol. 2011;589:2171–9.
17. *Dos Santos CC, Batt J.* ICU-acquired weakness: mechanisms of disability. Curr Opin Crit Care. 2012; 18:509–17.
18. *Pearson, SD, Patel BK.* Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care. 2020;26(1): 47–52.
19. *Klaus DA, de Bettignies AM, Seemann R, Krenn CG, Roth AR.* Impact of a remifentanil supply shortage on mechanical ventilation in a tertiary care hospital: a retrospective comparison. Crit Care. 2018;22(1):267.
20. *Wang S, Hong Y, Li S, Kuriyama A, Zhao Y, Hu J i sur.* Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2021;69:110157.
21. *Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller MH, Angus DC, Papazian L, Arabi YM i sur.* Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. Intens Care Med. 2020;46 (11):1977-86.
22. *Hraiech S, Yoshida T, Annane D, Duggal A, Fanelli V, Gacouin A i sur.* Myorelaxants in ARDS patients. Intens Care Med. 2020;46(12):2357-72.
23. *Ross Renew J, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull SJ, Prielipp RC.* Neuromuscular blockade management in the critically Ill patient. J Intensive Care. 2020;8:37.
24. *Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM i sur.* Impact of Vasoactive Medications on ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients. Chest. 2018;154(4):781-7.
25. *Doorduin J, Sinderby CA, Beck J, Stegeman DF, van Hees HW, van der Hoeven JG i sur.* The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(1):90-5.
26. *Kaltsi I, Angelopoulos E, Tzanis G, Sideris A, Tyrovolas K, Kokkoris S i sur.* Contribution of Levosimendan in Weaning from Mechanical Ventilation in Patients with Left Ventricular Dysfunction: A Pilot Study. Crit Care Res Pract. 2019;2019: 7169492.
27. *Yokoba M, Katagiri M, Ichikawa T, Takakura A, Ishii N, Kurosaki Y i sur.* Aminophylline increases respiratory muscle activity during hypercapnia in humans. Pulm Pharmacol Ther. 2015;30:96-101.
28. *Kim WY, Park SH, Kim WY, Huh JW, Hong SB, Koh Y i sur.* Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. J Crit Care. 2016;33:145-50.
29. *Vetrugno L, Guadagnin GM, Barbariol F, Langiano N, Zangrillo A, Bove T.* Ultrasound Imaging for Diaphragm Dysfunction: A Narrative Literature Review. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(9):2525-36.
30. *Bertoni M, Spadaro S, Goligher EC.* Monitoring Patient Respiratory Effort During Mechanical Ventilation: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation. Crit Care. 2020;24(1):106.
31. *Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS i sur.* Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(2):204-13.
32. *Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D.* Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. Intens Care Med. 2020; 46(4):606–18.
33. *Kacmarek RM.* Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. Respir Care. 2011;56(2):140–8.
34. *Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D.* Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. Intensive Care Med. 2020;46(4):606–18.
35. *Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H i sur.* Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement_4):S271-S279.
36. *Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P.* Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med. 2009;151(8):566-76.
37. *Battaglini D, Sottano M, Ball L, Robba C, Rocco P, Pelosi P.* Ten golden rules for individualized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. J Intens Med. 2021. Article in press.
38. *Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I i sur.* Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. Respir Physiol Neurobiol. 2020;279:103455.
39. *Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L.* Prone position in acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J. 2002;20:1017.

In memoriam | Obituaries



Prof. dr. sc. Damir Gortan
[1943. – 2021.]

Dana 29. studenoga 2021., u 79. godini, umro je naš dragi prof. dr. sc. Damir Gortan, počasni predsjednik Hrvatskog društva za audiologiju i fonijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora. Cijenjeni otorinolaringolog i audiolog, vrstan sveučilišni profesor, ugledni znanstvenik i stručnjak, intelektualac i iznad svega gospodin. Rođen je 1943. godine u Zagrebu, gdje je diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1968., magistrirao 1981. i doktorirao 1985. godine. Radio je u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Zagrebu i u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata. Tijekom većega dijela svojega radnog vijeka bio je pročelnik Audiologije, najprije na Šalati, a zatim i na Rebru, a od 2004. do 2006. godine bio je predstojnik Klinike. Pošten, skroman i pristupačan. Svaki od članova stručnog društva za audiologiju i fonijatriju ima barem jednu lijepu uspomenu na prof. dr. sc. Damira Gortana. Uvijek spreman na razgovor, na vrsnu edukaciju, na kolegijalni savjet… Puno nas je učio i naučio u složenom području audiologije, vestibulologije i otoneurologije. Uživao je visok ugled i poštovanje domaćih i inozemnih kolega s kojima je dolazio u kontakt. Ostao je do kraja vrijedan i ustrajan u radu. Bio nam je stručan i ljudski uzor. Volio je Hrvatsko društvo za audiologiju i fonijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora, poticao je i hrabrio njegov rad i uvijek bi se iskreno veselio njegovom napretku i razvoju. Zahvaljujemo našem dragom profesoru na svakom trenutku s nama, a supruzi Kseniji, kćeri Aristei, zetu Adrianu, unuku Ernestu i sestri Vesni izražavamo iskrenu sućut.

Neka je vječna hvala i slava prof. dr. sc. Damiru Gortanu.

Prof. dr. sc. Robert Trotić, prim. dr. med.
predsjednik Hrvatskog društva za audiologiju i fonijatriju HLZ-a